



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DOCTORAL

**CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL Y
CEREBRO ADOLESCENTE: UN ESTUDIO
MEDIANTE NEUROIMAGEN
FUNCIONAL**

Samuel Suárez Suárez

**ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE NEUROCIENCIA E PSICOLOXÍA CLÍNICA
FACULTADE DE PSICOLOXÍA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

AÑO 2019



DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Consumo intensivo de alcohol y cerebro adolescente: Un estudio mediante neuroimagen funcional

D. Samuel Suárez Suárez

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) *La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) *En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) *La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) *Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, 19 de Diciembre de 2019

Fdo. Samuel Suárez Suárez





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Consumo Intensivo de Alcohol y Cerebro Adolescente: Un estudio mediante neuroimagen funcional

Dña. Sonia Doallo Pesado

D. Fernando Cadaveira Mahía

INFORMAN:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D. **Samuel Suárez Suárez**, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 19 de Diciembre de 2019.

Fdo. Sonia Doallo Pesado

Fdo. Fernando Cadaveira Mahía



*A mi familia
y a quienes me han acompañado en este camino.*





“Delante de nosotros está siempre el infinito”

Étienne Geoffroy Saint-Hilaire





AGRADECIMIENTOS

Probablemente la definición más extendida de tesis doctoral es aquella que propone que la tesis es un escrito sobre un trabajo original de investigación efectuado por el aspirante a doctor o doctorando. Sin embargo, esta definición carece, en mi opinión, del aspecto fundamental de cualquier trabajo de investigación, los otros, ya que sin ellos esta tesis no habría sido posible. Es por esto por lo que me gustaría dedicar algunas líneas a todas aquellas personas que durante el transcurso de estos años se han convertido en parte indisoluble de este trabajo.

En primer lugar, como no podría ser de otra forma, me gustaría agradecer a mis directores la oportunidad brindada y la confianza depositada en mí.

A Fernando; gracias por abrirme las puertas del mundo de la investigación y por transmitirme que la pasión por aprender cosas nuevas es un inmenso tesoro que nunca deberíamos dejar de lado en nuestras vidas.

A Sonia; por la cuidadosa dirección y supervisión de esta tesis, sus continuas y brillantes aportaciones y, muy especialmente, por haber multiplicado las horas para dedicarme tiempo del que no disponía.

A los otros miembros del grupo de investigación y a los profesores del área por el buen ambiente de trabajo que generan y por su disposición a resolver dudas cuando fue necesario. En especial a Coqui y a Montse, por su trabajo y paciencia con mis consultas acerca de mil detalles de los criterios de selección de la muestra.

Por supuesto, agradecer el trabajo y colaboración a los miembros del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, así como a todos los voluntarios que han participado y dedicado parte de su tiempo a este proyecto.

Consideración aparte merecen mis compañeros, por su ayuda en el ámbito académico, y, más importante, por las amistades forjadas durante estos años. Desde la última hornada de “NECEOS”: Carina, Javi, Pérez y Rocío, hasta los miembros de la RAE: Ángela, Marcos y Marina por ser los culpables de mi preocupación por la corrección gramatical y por las preguntas sin resolver. En este punto me gustaría hacer un pequeño aparte para mis dos compañeros de

mesa, a Carina por ser un verdadero referente, porque con sus conversaciones en los buenos momentos y en otros no tan buenos siempre fue un apoyo importante, y a Pérez por ser el contrapunto perfecto a mis filias y fobias.

No podría dejar sin mencionar a aquellos con los que todo empezó: Alberto, Carmela, Cris, Diego, Dudi, Fran, Laura, Marta, Rubén, Úrsula y Zeltia; gracias Comando por enseñarme todo lo que aprendí de vosotros y por acogerme como uno más desde el primer día, se os echa de menos!

Además, es irrefutable que mi paso por la universidad habría sido totalmente diferente, con todo lo que ello conlleva, si no hubiese conocido a todas las personas que me regaló el Colegio Mayor San Clemente. Tanto es así que de no haber terminado viviendo entre esas cuatro paredes me habría perdido a varias de las personas más importantes de mi vida. Especialmente a Gara; gracias por todo lo que me has regalado estos últimos años.

Por último, debo mencionar a aquellas personas que sin tener una relación directa con mi vida universitaria han hecho posible que llegue a estar escribiendo estas líneas.

En primer lugar, a mi familia, la biológica y la postiza. Gracias a mi madre y a mi padre por cómo me han educado y, sobretodo, por su apoyo incondicional. Gracias a mis hermanos, Estela y Mateo por tener la capacidad única de dibujarme una sonrisa sea cual sea la circunstancia en la que me encuentre. Gracias a Ana y a Román por ser el contrapunto perfecto de mis padres y por enseñarme que, aunque los cambios pueden ser difíciles no dejan de ser una oportunidad para conocer a personas maravillosas. Gracias a Mario por transmitirme la importancia de entender lo mejor posible el mundo del que somos parte y la ilusión por disfrutar de la vida. Gracias, también, al resto de mi familia: abuelos, tíos y primos, por el apoyo prestado.

Y, por supuesto, gracias a mis amigos: Anxo, Brais, Carlos, Dani, Diego, Guille, Javi, Nico, Óscar, Ricardo y Salva, por compartir momentos fundamentales de mi vida que terminaron por definir el tipo de persona que soy.

RESUMEN

El *binge drinking* (BD) puede definirse como un patrón de consumo intensivo e intermitente que eleva la concentración de alcohol en sangre, al menos, hasta 0,08 g/dl. Investigaciones previas han destacado que este patrón de consumo puede dar lugar a alteraciones neurocognitivas, neurofuncionales y neuroestructurales de diferente tipo y magnitud. Con el objetivo de profundizar en la relación entre este patrón de consumo y el funcionamiento cerebral de jóvenes y adolescentes, en esta tesis se seleccionó a un grupo de estudiantes universitarios para investigar, mediante resonancia magnética funcional, los correlatos neurofuncionales de la inhibición de respuesta, y su modulación ante estímulos relacionados con el alcohol, durante la ejecución de una tarea Go/NoGo. Además, se exploró la conectividad funcional en estado de reposo (*resting-state*) de redes funcionales potencialmente sensibles al consumo intensivo de alcohol. Los resultados obtenidos durante la tarea Go/NoGo revelaron que los *binge drinkers*, en comparación con los controles, presentaban una mayor actividad neural, parcialmente modulada por el contenido alcohólico de los estímulos, del giro frontal inferior extendiéndose a la ínsula, en ausencia de diferencias conductuales. Asimismo, se observaron patrones anómalos de conectividad funcional en *resting-state* en regiones que forman parte de diferentes redes funcionales (red por defecto, red de control ejecutivo, red atencional dorsal, red de recompensa), así como en regiones frontales y parietales implicadas en procesos de control inhibitorio. Estos resultados proporcionan nueva evidencia acerca de la existencia de anomalías, tanto en *resting-state* como durante la inhibición de respuesta, en el funcionamiento cerebral de jóvenes con un patrón de consumo intensivo de alcohol.

Palabras Clave: *Binge drinking*, inhibición de respuesta, resonancia magnética funcional, conectividad funcional, *resting-state*



RESUMO

O *binge drinking* (BD) pode definirse como un padrón de consumo intensivo e intermitente que eleva a concentración de alcohol en sangue, polo menos, ata 0,08 g/dl. Investigacións previas sinalan que este padrón de consumo pode dar lugar a alteracións neurocognitivas, neurofuncionais e neuroestruturais de diferente tipo e magnitude. Co obxectivo de profundizar na relación entre este padrón de consumo e o funcionamento cerebral de mozos e adolescentes, nesta tese seleccionouse a un grupo de estudantes universitarios para investigar, mediante resonancia magnética funcional, os correlatos neurofuncionais da inhibición de resposta, e a súa modulación ante estímulos relacionados co alcohol, durante a execución dunha tarefa Go/NoGo. Ademais, explorouse a conectividade funcional en estado de repouso (*resting-state*) de diferentes redes funcionais potencialmente sensibles ao consumo intensivo de alcohol. Os resultados obtidos durante a tarefa Go/NoGo revelaron que os *binge drinkers*, en comparación cos controis, presentaban unha maior actividade neural, parcialmente modulada polo contido alcohólico dos estímulos, do xiro frontal inferior extendéndose á ínsula, en ausencia de diferenzas condutuais. Asemade, observáronse padróns anómalos de conectividade funcional en *resting-state* en rexións que forman parte de diferentes redes funcionais (rede por defecto, rede de control executivo, rede atencional dorsal, rede de recompensa), así como en rexións frontais e parietais implicadas en procesos de control inhibitorio. Estes resultados proporcionan nova evidencia acerca da existencia de anomalías, tanto en *resting-state* coma durante a inhibición de resposta, no funcionamento cerebral de mozos con padrón de consumo intensivo de alcohol.

Palabras Clave: *Binge drinking*, inhibición de resposta, resonancia magnética funcional, conectividade funcional, *resting-state*



ABSTRACT

Binge drinking (BD) can be defined as a pattern of intermittent and intensive consumption that raises the blood alcohol concentration to at least 0.08 g/dl. Previous research has revealed that this consumption pattern can lead to neurofunctional and neurostructural abnormalities of different type and magnitude. With the purpose of deepening into the relationship between this consumption pattern and the brain functioning of young people and adolescents, a group of university students was selected to investigate, by functional magnetic resonance imaging, the neurofunctional correlates of response inhibition, and their modulation by alcohol-related stimuli, while executing a Go/NoGo task. Also, the resting-state functional connectivity of brain networks potentially sensitive to the binge drinking pattern was explored. The results obtained during the Go/NoGo task revealed that binge drinkers, compared to their controls, presented a higher neural activity, partially modulated by the alcohol-related content of the stimuli, in the inferior frontal gyrus extending to the insula, in the absence of behavioral differences. Likewise, binge drinkers exhibited anomalous resting-state functional connectivity patterns of regions of different functional networks (default mode network, executive control network, dorsal attentional network, reward network), as well as in frontal and parietal regions involved in inhibitory control processes. These results provide new evidence about the presence of abnormalities in the brain functioning, both in resting-state and during response inhibition, of young people with a binge drinking pattern.

Keywords: Binge drinking, response inhibition, functional magnetic resonance imaging, functional connectivity, resting-state.



LISTA DE ABREVIATURAS

AAL: *Anatomical Automatic Labeling atlas*

AB: Área de Brodmann

ACP: Análisis de componentes principales

AD: Difusividad axial, del inglés *axial diffusivity*

ADH: Enzima alcohol deshidrogenasa

ALDH: Enzima aldehído deshidrogenasa

ATV: Área tegmental ventral

AUD: Trastorno por consumo de alcohol, del inglés *Alcohol Use Disorder*

AUDIT: *Alcohol Use Disorders Test*

BAC: Concentración de alcohol en sangre, del inglés *Blood Alcohol Concentration*

BD: Consumo intensivo de alcohol, del inglés *binge drinking*

BDs: *Binge drinkers*

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*

BOLD: *Blood oxygenation level dependent*

CAST: *Cannabis Abuse Screening Test*

CCA: Corteza cingulada anterior

CCP: Corteza cingulada posterior

CFI: Corteza frontal inferior

CN: Siglas para designar al grupo control

COX-2: Ciclo-oxigenasa 2

COF: Corteza orbitofrontal

CPF: Corteza prefrontal

CPFdl: Corteza prefrontal dorsolateral

CPFdm: Corteza prefrontal dorsomedial

CPFm: Corteza prefrontal medial

CPFvl: Corteza prefrontal ventrolateral

CPFvm: Corteza prefrontal ventromedial

deoxi-Hb: Hemoglobina desoxigenada

DMN: Red por defecto, del inglés *default mode network*

DTI: Imagen por tensor de difusión, del inglés *diffusion tensor imaging*

EDADES: Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España

EEG: Electroencefalografía

ESTUDES: Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España

FA: Anisotropía fraccional, del inglés *fractional anisotropy*

FD: *Framewise Displacement*

FDR: *False Discovery Rate*

FWE: *Family Wise Error*

FWHM: *Full Width at Half Maximum*

GFI: Giro frontal inferior

GFM: Giro frontal medio

- GFOm:** Giro frontal orbital medial, del inglés *medial orbital frontal gyrus*
- GFS:** Giro frontal superior
- GLM:** Modelo lineal general, del inglés *general linear model*
- GTM:** Giro temporal medio
- GTS:** Giro temporal superior
- GSI:** Índice global de gravedad, del inglés *global severity index*
- Hb:** Hemoglobina
- HDs:** *Heavy drinkers*
- HRF:** Función de la respuesta hemodinámica, del inglés *hemodynamic response function*
- ICA:** Análisis de componentes independientes, del inglés *independent component analysis*
- ICs:** Componentes independientes, del inglés *independent components*
- IFOF:** Fascículo fronto-occipital inferior
- IGT:** Test de juego de Iowa, del inglés *Iowa Gambling Task*
- iNOS:** Enzima óxido nítrico sintasa inducible, del inglés *inducible nitric oxide synthase*
- IRM:** Imagen por Resonancia Magnética
- IRMf:** Imagen por Resonancia Magnética funcional
- LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- LDs:** Bebedores ligeros, del inglés *light drinkers*
- LPI:** Lóbulo parietal inferior
- LPS:** Lóbulo parietal superior
- MD:** Difusividad media, del inglés *mean diffusivity*

MEG: Magnetoencefalografía

MEOS: Sistema mitocrosomal oxidativo del etanol, del inglés *microsomal ethanol oxidizing system*

MNI: *Montreal Neurological Institute atlas*

MoD: Grupo de consumo moderado

NAcc: Núcleo accumbens

NIAAA: *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*

NIH: *National Institute of Health*

NMDA: N-metil-D-aspartato

NST: Núcleo subtalámico

ODI: *Orientation dispersion index*

OEDT: Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías

OMS: Organización Mundial de la Salud

oxi-Hb: Hemoglobina oxigenada

PEs: Potenciales evocados

PPI: Análisis de interacción psicofisiológica, del inglés *psychophysiological interaction*

PTO: Segmento parietal/temporal/occipital del cuerpo calloso

RM: Resonancia magnética

ROI: Región de interés, del inglés *región of interest*

RS: *Resting-state*

SAMSHA: *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*

SB: Sustancia blanca

SCL-90-R: *Symptom Checklist-90-R*

SG: Sustancia gris

SIP: Surco intraparietal

SNC: Sistema nervioso central

SOPT: *Self-Ordered Pointing Test*

SPM8: *Statistical Parametric Mapping 8*

SSRT: *Stop Signal Reaction Time*

SVC: *Small volume correction*

TLFB: *Timeline Follow Back*

TLRs: Receptores tipo *Toll*, del inglés *Toll-like receptors*

TRs: Tiempos de reacción

UBE: Unidad de bebida estándar



ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN | 13 |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 19 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 29 |
| ÍNDICE DE FIGURAS | 31 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 35 |
| 1.1. ALCOHOL, CONSUMO Y SOCIEDAD | 35 |
| 1.1.1. Impacto del consumo de alcohol en las sociedades occidentales | 38 |
| 1.1.2. Patrones de consumo: del consumo regular al consumo intensivo ... | 41 |
| 1.1.3. Consecuencias generales de este patrón de consumo | 46 |
| 1.2. CEREBRO ADOLESCENTE | 49 |
| 1.2.1. Un cerebro en proceso de maduración..... | 51 |
| 1.2.1.1. Cambios anatómicos | 51 |
| 1.2.1.2. Cambios en los patrones de conectividad | 53 |
| 1.2.1.3. Cambios cognitivos..... | 58 |
| 1.2.2. La adolescencia, una edad proclive a las conductas de riesgo..... | 60 |
| 1.3. ALCOHOL Y CEREBRO ADOLESCENTE..... | 63 |
| 1.3.1. Evidencia derivada de estudios con modelos animales..... | 66 |
| 1.3.2. Mecanismos de neurotoxicidad y marcadores de neuroinflamación asociados al consumo de alcohol..... | 68 |
| 1.3.3. Evidencia derivada de estudios con adolescentes y jóvenes con trastorno por consumo de alcohol..... | 71 |
| 1.4. ANOMALÍAS NEUROCOGNITIVAS ASOCIADAS AL BD | 74 |
| 1.4.1. Estudios neuropsicológicos..... | 75 |
| 1.4.2. Estudios mediante potenciales evocados | 80 |
| 1.5. ANOMALÍAS ASOCIADAS AL BD: EVIDENCIA DERIVADA DE ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN | 82 |
| 1.5.1. Estudios estructurales..... | 83 |
| 1.5.2. Estudios funcionales basados en tarea | 92 |
| 1.5.2.1. Control inhibitorio..... | 92 |
| 1.5.2.2. Memoria de trabajo | 98 |
| 1.5.2.3. Toma de decisiones y procesamiento de recompensas | 99 |
| 1.5.2.4. Exposición ante estímulos alcohólicos..... | 102 |
| 1.5.2.5. Otros procesos | 104 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 1.5.3. | Estudios de conectividad funcional en estado de reposo..... | 106 |
| 1.6. | CUESTIONES ABIERTAS..... | 110 |
| 1.6.1. | Interacción entre procesos de control cognitivo y procesos motivacionales | 111 |
| 1.6.2. | Caracterización de la conectividad funcional en reposo en jóvenes con un patrón BD | 113 |
| 2. | OBJETIVOS..... | 117 |
| 3. | MATERIAL Y MÉTODO..... | 119 |
| 3.1. | MUESTRA | 119 |
| 3.2. | MATERIAL | 122 |
| 3.2.1. | Cuestionarios e historia de consumo | 122 |
| 3.2.2. | Técnicas de neuroimagen | 124 |
| 3.2.2.1. | Imagen por resonancia magnética | 124 |
| 3.2.2.2. | Imagen por resonancia magnética funcional | 127 |
| 3.2.2.3. | Imagen por resonancia magnética funcional en estado de reposo (<i>resting-state</i>)..... | 129 |
| 3.3. | PROCEDIMIENTO..... | 132 |
| 3.3.1. | Evaluación mediante IRM..... | 134 |
| 3.4. | ASPECTOS ÉTICOS..... | 136 |
| 4. | ESTUDIO I: CARACTERIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD NEURAL ASOCIADA A LA INHIBICIÓN DE RESPUESTA EN JÓVENES BD..... | 137 |
| 4.1. | PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS..... | 137 |
| 4.2. | MATERIAL Y MÉTODO | 141 |
| 4.2.1. | Muestra | 141 |
| 4.2.2. | Tarea conductual | 141 |
| 4.2.2.1. | Análisis conductuales | 144 |
| 4.2.3. | Adquisición de las imágenes de IRMf..... | 144 |
| 4.2.4. | Procesado y Análisis de las imágenes de IRMf..... | 145 |
| 4.2.4.1. | Análisis estadístico de las imágenes | 145 |
| 4.2.4.2. | Variables de consumo y análisis de correlación | 149 |
| 4.3. | RESULTADOS | 150 |
| 4.3.1. | Variables de consumo y resultados conductuales | 150 |
| 4.3.2. | Resultados de IRMf..... | 152 |
| 4.3.2.1. | Análisis de la actividad BOLD durante la tarea Go/NoGo | 152 |
| 4.3.2.2. | Análisis de conectividad (gPPI) durante la tarea Go/NoGo | 156 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4.4. | DISCUSIÓN | 159 |
| 5. | ESTUDIO II: ESTUDIO DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO EN JÓVENES BD . | 167 |
| 5.1. | PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS..... | 167 |
| 5.2. | MATERIAL Y MÉTODO | 175 |
| 5.2.1. | Muestra..... | 175 |
| 5.2.2. | Adquisición de las imágenes de IRMf | 175 |
| 5.2.3. | Procesado y Análisis de las imágenes de IRMf | 177 |
| 5.2.3.1. | Análisis basados en semilla (<i>seed-to-voxel</i> y <i>ROI-to-ROI</i>)..... | 177 |
| 5.2.3.2. | Análisis de componentes independientes (ICA) | 181 |
| 5.2.4. | Variables de consumo y análisis de correlación | 184 |
| 5.3. | RESULTADOS | 185 |
| 5.3.1. | Análisis <i>seed-to-voxel</i> en las ROIs de las redes funcionales en estado de reposo..... | 185 |
| 5.3.2. | Análisis de conectividad en regiones de la red de control inhibitorio..... | 196 |
| 5.3.2.1. | Análisis <i>ROI-to-ROI</i> | 196 |
| 5.3.2.2. | Análisis <i>seed-to-voxel</i> | 199 |
| 5.3.3. | Análisis de componentes independientes..... | 201 |
| 5.4. | DISCUSIÓN | 207 |
| 6. | LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES FUTURAS.... | 217 |
| 7. | CONCLUSIONES | 221 |
| 8. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 223 |
| 9. | ANEXOS..... | 281 |
| | Anexo I. Características de las muestras de los estudios revisados de neuroimagen con jóvenes con consumo intensivo de alcohol..... | 283 |
| | Anexo II. Cuestionario de aula..... | 311 |
| | Anexo III. Formulario de seguridad | 315 |
| | Anexo IV. Documento informativo y consentimiento informado..... | 317 |
| | Anexo V. Copia del informe del Comité de Bioética de la USC | 323 |
| | Anexo VI. Ejemplo de imágenes empleadas en la tarea Go/NoGo..... | 325 |



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3.1. Criterios de exclusión contemplados en la selección de la muestra..... 120

Tabla 4.1. Variables de consumo de la muestra incluida en el Estudio I (media y desviación típica) 142

Tabla 4.2. Regiones implicadas en la inhibición de respuesta (NoGo > Go) en tareas Go/NoGo de discriminación estimular compleja según el meta-análisis de Criaud y Boulinguez (2013). 148

Tabla 4.3. Datos conductuales de los grupos BD y CN (media y desviación típica). 151

Tabla 4.4. Regiones cerebrales activadas en el conjunto de la muestra durante la inhibición de respuesta exitosa (NoGo > Go). 153

Tabla 4.5. Regiones que mostraron diferencias significativas entre los grupos (BD > CN) durante la inhibición de respuesta. Análisis ROI a partir de las coordenadas informadas en el meta-análisis de Criaud y Boulinguez (2013). 154

Tabla 4.6. Regiones que mostraron diferencias significativas entre los grupos (BD > CN) en conectividad durante la inhibición de respuesta (NoGo >Go). 157

Tabla 4.7. Regiones que mostraron diferencias significativas entre los grupos (BD > CN) en conectividad durante la inhibición de respuesta ante estímulos no alcohólicos (NoGo No-Alcohol >Go Alcohol). 158

Tabla 5.1. Variables de consumo de la muestra incluida en el Estudio II (media y desviación típica)..... 176

Tabla 5.2. Resultados de los análisis *seed-to-voxel* en las ROIs (máscaras anatómicas) evaluadas en el conjunto de la muestra. 188

Tabla 5.3. Análisis *seed-to-voxel*: regiones que mostraron una conectividad funcional significativamente mayor en el grupo BD (vs. grupo CN) en el análisis con máscaras anatómicas. 193

Tabla 5.4. Análisis *seed-to-voxel*: regiones que mostraron una conectividad funcional significativamente menor en el grupo BD (vs. CN) en el análisis con máscaras anatómicas. 194

Tabla 5.5. Análisis *ROI-to-ROI*: resultados de la prueba *t* de una muestra realizada en los coeficientes de correlación (como medida de la conectividad) de cada par de ROIs. 197

Tabla 5.6. Regiones de la red de control inhibitorio que mostraron diferencias significativas entre los grupos (BD vs. CN) en los análisis *seed-to-voxel*. 199



ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1.1. Prevalencia de binge drinking entre estudiantes de 14-18 años (%) en el último mes (ESTUDES, España, 2016). Fuente: OEDT. Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España, 2016. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas..... | 41 |
| Figura 1.2. Representación esquemática del metabolismo del alcohol. ADH (alcohol deshidrogenasa), ALDH (aldehído deshidrogenasa)..... | 64 |
| Figura 4.1. Tarea Go/NoGo con imágenes de bebidas (con y sin contenido alcohólico) como estímulos. La tarea estaba compuesta por dos bloques de 126 ensayos Go y 42 ensayos NoGo. Al inicio de cada bloque se indicaba, mediante una pantalla de instrucciones, ante qué tipo de estímulos se debía responder (Alcohol o No-Alcohol)..... | 143 |
| Figura 4.2. Mapa de activación representando las regiones significativamente activas durante la inhibición de respuesta correcta (NoGo > Go) para el conjunto de la muestra ($p < 0,05$, corregido por múltiples comparaciones con FWE a nivel de vóxel). La escala de color representa los valores de t. | 152 |
| Figura 4.3. Diferencias entre grupos (BD > CN) en la señal BOLD asociada a la inhibición exitosa (NoGo > Go). Los BDs mostraron una mayor actividad en el AB 47 (GFI, extendiéndose a la ínsula) de forma bilateral (SVC, $p_{FWE} < 0,05$) que los sujetos del grupo CN. La imagen se presenta con un umbral de $p < 0,005$ sin corregir y un tamaño mínimo de clúster de $k = 150$ por motivos de visualización. La escala de color representa los valores de t..... | 155 |
| Figura 4.4. Diferencias entre grupos (BD > CN) en la señal BOLD asociada a la inhibición ante estímulos alcohólicos (NoGo Alcohol > Go No-Alcohol). Los BDs, comparados con los CN, mostraron una mayor actividad en el AB 47 derecha (SVC, $p_{FWE} < 0,05$). La imagen se presenta con un umbral de $p < 0,005$ sin corregir y un tamaño mínimo de clúster de $k = 150$ por motivos de visualización. La escala de color representa los valores de t..... | 155 |
| Figura 4.5. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad del GFI izquierdo con el GTM (AB 22) izquierdo durante la inhibición de respuesta correcta (NoGo > Go) ($p_{FWE} < 0,05$ corregido a nivel de clúster). En azul se representa la ROI del GFI, la escala de colores representa los valores de t. | 157 |

Figura 4.6. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad del GFS derecho con el giro occipital inferior (AB 19) izquierdo durante la inhibición de respuesta ante estímulos sin contenido alcohólico (NoGo No-Alcohol > Go Alcohol) ($p_{FWE} < 0,05$ corregido a nivel de clúster). En azul se representa la ROI del GFS, la escala de colores representa los valores de t..... 158

Figura 5.1. Redes en RS identificadas mediante un método de clustering a partir de una parcelación cortical. Adaptado de Thomas Yeo et al. (2011) con permiso de The American Physiological Society, Journal of Neurophysiology, licencia 4587100182664..... 168

Figura 5.2. Redes observadas en RS con un enfoque basado en semilla (seed-based): Default mode (red por defecto, DMN), Control (red de control ejecutivo), Dorsal attention (red atencional dorsal), Auditory (red auditiva), Sensorimotor (red sensoriomotora), Visual (red visual). Adaptado de Zhang & Raichle (2010) con permiso de Springer Nature, Nature Reviews Neurology, licencia 4570261003196..... 169

Figura 5.3. Máscaras anatómicas empleadas como regiones semilla..... 180

Figura 5.4. Resumen de los pasos de preprocesado y análisis estadísticos de los análisis basados en semilla (seed-to-voxel y ROI-to-ROI)..... 181

Figura 5.5. Representación de los pasos de preprocesado y extracción de los componentes en el análisis ICA..... 184

Figura 5.6. A) Análisis seed-to-voxel: activación de las redes exploradas en el conjunto de la muestra ($p_{unc} < 0,001$ a nivel de voxel y $p_{FWE} < 0,05$ a nivel de clúster). DMN: red por defecto (ROI en el córtex cingulado posterior, CCP); CE: red de control ejecutivo (ROI en el giro frontal superior, GFS); SA: red de saliencia (ROI en el córtex cingulado anterior, CCA)..... 191

Figura 5.6. B) Análisis seed-to-voxel: activación de las redes exploradas en el conjunto de la muestra ($p_{unc} < 0,001$ a nivel de voxel y $p_{FWE} < 0,05$ a nivel de clúster). AD: red atencional dorsal (ROI en el lóbulo parietal superior, LPS); REC: red de recompensa (ROI en el núcleo accumbens, NAcc); EM: red de procesamiento emocional (ROI en la amígdala)..... 192

Figura 5.7. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad funcional del CCP (ROI de la red por defecto) con el GFS/GFM izquierdo (A, B) y con el giro occipital medio izquierdo/precuneus (A, C) ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t..... 193

| | |
|--|-----|
| Figura 5.8. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad funcional del GFS derecho (ROI de la red de control ejecutivo) con la corteza prefrontal medial y la CCA ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t..... | 194 |
| Figura 5.9. Diferencias de grupo (BD < CN) en la conectividad funcional del LPS izquierdo (ROI de la red atencional dorsal) con el GTM/GTS izquierdo ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t. | 195 |
| Figura 5.10. Diferencias de grupo (BD < CN) en la conectividad funcional del NAcc izquierdo (ROI de la red de recompensa) con el giro post/precentral izquierdo (A) y con el precuneus/LPS derecho (B) ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t..... | 195 |
| Figura 5.11. Anillos de conectividad funcional entre las ROIs definidas. Correlaciones estadísticamente significativas (prueba t de una muestra) corregidas por múltiples comparaciones (FDR). El grosor de las uniones y la escala de colores hace referencia al tamaño (valor de t) y a la dirección del efecto (i.e. los colores cálidos reflejan correlaciones positivas, mientras que los colores fríos representan correlaciones negativas). | 198 |
| Figura 5.12. Diferencias de grupo (BD < CN) en la conectividad del GFI izquierdo con la corteza cingulada media y con el giro pre y postcentral izquierdo ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t..... | 200 |
| Figura 5.13. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad del GFS derecho con el putamen izquierdo ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t..... | 200 |
| Figura 5.14. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad del LPI derecho con el GFS/GFM derecho ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t..... | 201 |
| Figura 5.15. Mapas espaciales de los ICs 1 (A), 2 (B) y 13 (C) asociados a la red visual en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t..... | 202 |
| Figura 5.16. Mapas espaciales de los ICs 4 (A), 16 (B) y 17 (C) asociados a la red sensoriomotora en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t..... | 203 |

Figura 5.17. Mapas espaciales de los ICs 15 (A) y 19 (B) asociados a la DMN en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t.204

Figura 5.18. Mapas espaciales del IC 7 asociado a la red atencional dorsal en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t.205

Figura 5.19. Mapas espaciales del IC 8 asociado a la red atencional ventral en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t.205

Figura 5.20. Mapas espaciales de los ICs 11 (A), 12 (B) y 29 (C) asociados a la red frontoparietal en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t.206



1. INTRODUCCIÓN

1.1. ALCOHOL, CONSUMO Y SOCIEDAD

Alrededor de un tercio de la población mundial consume alcohol de forma relativamente habitual, situando a esta droga como la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo occidental (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2018). El alcohol forma parte de la cultura humana, al menos, desde que se tienen registros históricos, con algunas investigaciones afirmando que existe evidencia del consumo de cerveza durante el período Neolítico (10.000 A.C.) (Hanson, 1995). En nuestra sociedad está íntimamente ligado a celebraciones y festejos tanto de carácter comunitario (fiestas locales, patronales, celebraciones de éxitos deportivos, etc.) como de carácter más personal, otorgándole un papel central en la cultura del ocio y en los procesos de socialización.

Un ejemplo del nivel de penetración del alcohol en el mundo occidental es el enorme volumen de negocio generado por la industria de las bebidas alcohólicas. En este sentido, un informe del Observatorio Europeo de las Vulneraciones de los Derechos de Propiedad Intelectual ha indicado que la venta anual de bebidas alcohólicas en la Unión Europea alcanza los 38.000 millones de euros (Oficina de Propiedad Intelectual de la Unión Europea, 2016). Por otra parte, el informe del consumo de alimentación en España ha señalado que la facturación anual del año 2017 para las bebidas alcohólicas se situó en los 8.482 millones de euros (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, 2017). Más allá del enorme montante económico, resulta especialmente indicativo de la penetración del alcohol en nuestra sociedad, el hecho de que la cerveza se sitúe como la bebida más consumida fuera del hogar por los españoles (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, 2017).

La elevada presencia de bebidas alcohólicas en nuestro día a día, junto con los diversos efectos que el consumo de alcohol genera sobre la salud, ha provocado que la relación entre consumo de alcohol y salud

haya estado caracterizada desde hace muchos años por una tensión constante, sostenida por factores como la consideración social de la sustancia o sus complejos efectos sobre el organismo. En nuestra sociedad, se da la curiosa circunstancia de que el consumo de alcohol, debido a su asociación con la cultura del ocio, suele suponer un elemento de recompensa social más allá del propio efecto reforzante que su consumo ejerce sobre el cerebro. Además, el alcohol se caracteriza por ser una droga cuyo consumo, para gran parte de la población, no interfiere de forma significativa con su vida social y/o laboral. Sumado a esto, debe tenerse en cuenta la amplia aceptación social en la mayoría de las sociedades occidentales, así como la noción de que, en dosis moderadas, su consumo puede tener efectos beneficiosos para la salud. Resultan esclarecedores, en este sentido, los datos revelados por el Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías en la Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (OEDT, EDADES, 2017), en los que se informa que la tercera razón para el consumo de bebidas alcohólicas es la consideración del consumo como algo saludable y parte de una alimentación equilibrada.

Sin embargo, es irrefutable que el consumo de alcohol en dosis elevadas tiene amplias consecuencias negativas sobre la salud de las personas y existen multitud de investigaciones científicas que han señalado sus efectos perjudiciales. Recientemente, un estudio publicado en *The Lancet* (Griswold et al., 2018) ha aportado evidencia de que no existe ningún rango de consumo de alcohol con efectos beneficiosos para la salud, situando al consumo de esta sustancia como la séptima causa de muerte en el total de la población general. Es necesario tener en consideración que los efectos nocivos del alcohol, tanto sociales como sanitarios, son complejos y abarcan diferentes esferas interrelacionadas entre sí. En primer lugar, su consumo genera importantes efectos nocivos sobre el organismo (efectos sobre el sistema nervioso central, enfermedades hepáticas, cardiovasculares, cáncer ...). Además, como sustancia psicoactiva, puede generar el desarrollo de tolerancia y dependencia con sus consiguientes costes a nivel social y a nivel de la salud personal. Por último, los efectos agudos del consumo de alcohol (desinhibición conductual, reducción de las capacidades psicomotrices, etc.) están altamente relacionados con

graves consecuencias sobre la salud propia y la de los demás, ocasionando accidentes de tráfico, conductas violentas y otras conductas de riesgo (Babor et al., 2010). Este extenso impacto sobre la salud conlleva un importante coste en términos económicos y de vidas humanas. Así, según el último informe de la OMS (2018) se estima que el consumo de alcohol está directamente relacionado con más de 3 millones de muertes (alrededor de 11.500 en España), lo que supone 1 de cada 20 muertes en el mundo.

Por otra parte, Petticrew, McKee y Marteau (2018) sostienen que la valoración social del alcohol está en parte influenciada por las actuaciones de la industria de las bebidas alcohólicas. Por ejemplo, pese a que estudios previos han demostrado una relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de diferentes tipos de cáncer (Connor, 2017), la inclusión de estos resultados en los planes de divulgación y prevención de riesgos elaborados por las compañías de bebidas alcohólicas ha sido, como mínimo, escasa (Petticrew, Maani Hessari, Knai, & Weiderpass, 2018). Asimismo, se considera que, debido a los evidentes conflictos de interés, las colaboraciones entre instituciones públicas y organizaciones financiadas por la industria del alcohol, como *Drinkware*, deberían mantenerse lejos del ámbito de la investigación (Petticrew, McKee, et al., 2018). Un ejemplo de esto es la reciente actuación del gobierno de los EE. UU., cancelando un proyecto de investigación del NIH (*National Institute of Health*), sobre los efectos beneficiosos del consumo moderado de alcohol sobre la salud cardiovascular (MACH), debido a conflictos de interés por parte de los investigadores que coordinaban el proyecto (NIH, ACD 2018).

En esta misma línea, estudios previos han informado que la exposición a campañas publicitarias por parte de adolescentes supone un factor relevante en el inicio del consumo e incluso podría suponer un factor de incremento del consumo de esta sustancia (Anderson, de Bruijn, Hastings, Angus, & Gordon, 2009). Esto resulta especialmente importante si se tienen en cuenta las características propias de la adolescencia como etapa vital. Tomando como referencia estudios basados en modelos animales (Crews, He, & Hodge, 2007; Guerri & Pascual, 2010) y con humanos (Bava & Tapert, 2010; Squeglia & Gray, 2016), se ha demostrado que existe una mayor vulnerabilidad del

cerebro adolescente, aún en desarrollo, a los efectos tóxicos del alcohol. Es por esto que, pese a la aceptación social existente sobre el consumo de alcohol por parte de los adolescentes, es imprescindible señalar las graves consecuencias que esta sustancia puede ocasionar sobre un organismo en desarrollo.

Lo expuesto hasta este momento sirve para destacar la fuerte tensión existente en la actualidad entre hábitos, tradiciones e intereses económicos y lo que la evidencia científica aporta en términos de la relación entre consumo de alcohol y salud.

1.1.1. Impacto del consumo de alcohol en las sociedades occidentales

La hegemonía del alcohol como la sustancia de abuso más consumida en el mundo es indiscutible a la luz de los datos arrojados por el informe más reciente de la OMS que estima que, en la actualidad, existen más de 2300 millones de bebedores. De forma más específica, se ha informado que en Europa y en la región de las Américas más de la mitad de la población (59,9% y 54,1%, respectivamente) consume alcohol de forma regular (OMS, 2018). Estos datos sitúan a Europa como la región con los mayores niveles de consumo de alcohol per cápita del mundo. Además, esta hegemonía se mantiene cuando se acotan los datos de consumo a población adolescente y a adultos emergentes. Los datos de consumo del año 2016 estiman que alrededor de 155 millones de adolescentes (un 26,5% para edades entre los 15-19 años) son consumidores de alcohol, con una prevalencia que asciende al 43,8% de los adolescentes en Europa y al 38,2% en la región de las Américas (OMS, 2018). A nivel nacional, una reciente encuesta epidemiológica indica que hasta un 75,2% de la población española, entre los 15 y los 64 años, ha consumido alcohol en los últimos 12 meses, mientras que la prevalencia de consumo para adolescentes y adultos emergentes (15-24 años) se sitúa en el 76% para los últimos 12 meses (EDADES, 2017). En la misma línea, los datos informados en la encuesta del Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT) sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES), (14-18 años) señalan una prevalencia del 75,6% para el

consumo en los últimos 12 meses y del 67% para los últimos 30 días (OEDT, ESTUDES, 2016).

Mas allá de los datos de consumo habitual de alcohol, resulta especialmente relevante atender a la prevalencia de episodios de consumo intensivo e intermitentes que suelen llevar a la embriaguez. Este patrón de consumo intensivo, denominado por la literatura anglosajona como *binge drinking* (BD) o *heavy episodic drinking*, está estrechamente relacionado con diferentes efectos negativos del alcohol sobre la salud, desde consecuencias sobre la salud física y mental, incluyendo accidentes de tráfico (con 373.000 muertes atribuibles al alcohol en el mundo, OMS 2018), relaciones sexuales de riesgo, conductas violentas y muertes prematuras (Marshall, 2014; Rehm et al., 2009; Taylor et al., 2010), hasta efectos a medio-largo plazo sobre la estructura y el funcionamiento del cerebro (Carbia, López-Caneda, Corral, & Cadaveira, 2018; Ewing, Sakhardande, & Blakemore, 2014; Hermens, Lagopoulos, et al., 2013).

Los datos epidemiológicos de esta forma de consumo informan que la prevalencia a nivel mundial se sitúa en el 26,4% (OMS, 2018), con la media española situándose en un 15,1% (EDADES, 2017). Sin embargo, estos datos crecen considerablemente cuando los datos epidemiológicos se centran sobre jóvenes y adolescentes, tal y como refleja la prevalencia del 33,9% registrada, entre jóvenes de 20 a 24 años, a nivel mundial (OMS, 2018). Especialmente preocupantes, en este sentido, resultan los datos de consumo intensivo en adolescentes, con un reciente informe epidemiológico señalando que la prevalencia de episodios de BD entre adolescentes españoles (14-18 años) alcanzaba el 31,7% (ESTUDES, 2016). En esta misma línea se encuentran los datos europeos, aportados por la *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs* (ESPAD), en los que se indica que el 35% de los estudiantes de entre 15 y 16 años habrían realizado al menos un episodio de BD en el último mes (Kraus & Nociar, 2016). Además de la alta prevalencia de consumo, otra de las graves problemáticas asociadas al consumo de alcohol es la temprana edad de iniciación en el uso de la sustancia. Estudios epidemiológicos recientes señalan que alrededor de un 47% de los estudiantes europeos han consumido alcohol a los 13 años o antes, mientras que la edad de

inicio de consumo de alcohol en España se sitúa ligeramente por encima, en torno a los 14 años, y la edad de inicio de consumo semanal se encuentra, por término medio, en los 15,1 años (ESTUDES, 2016; Kraus & Nociar, 2016).

Otro factor que debe ser considerado son las diferencias en las tasas de prevalencia de consumo entre hombres y mujeres, teniendo en cuenta los diferentes patrones de consumo. En términos de consumo regular, las mujeres presentan una prevalencia significativamente menor que los hombres (53,7% de los hombres frente a un 32,4% de las mujeres, a nivel mundial, OMS, 2018). Por otra parte, en el caso del BD en jóvenes y adolescentes, las tasas de prevalencia tienden a equipararse entre ambos sexos. En este sentido, los datos aportados por la ESPAD (2015) (Kraus & Nociar, 2016) informan que en más de la mitad de los países evaluados no se han encontrado diferencias en la prevalencia de episodios de BD entre hombres y mujeres. En esta misma línea, en la encuesta ESTUDES (2016) se informa que la prevalencia de episodios de BD en el último mes para estudiantes de entre 14 y 18 años se encuentra alrededor del 30% para ambos sexos (30,2% y 29,5% para hombres y mujeres, respectivamente, ver Figura 1.1). Se ha observado, incluso, que entre los consumidores más jóvenes (14 y 15 años) la prevalencia de esta forma de consumo es mayor para las mujeres que para los hombres (ESTUDES, 2016), señalando un cambio de tendencia en los hábitos de consumo.

Los datos epidemiológicos expuestos destacan que el grupo de edad entre los 15 y los 24 años es el que presenta unas mayores tasas de consumo y de prevalencia de episodios de BD. Estos resultados señalan la necesidad de considerarlo como un grupo diana, tanto a nivel de intervenciones dirigidas a prevenir y reducir el consumo, como por parte de investigaciones que pretendan explorar los efectos de esta sustancia sobre la salud.



Figura 1.1. Prevalencia de *binge drinking* entre estudiantes de 14-18 años (%) en el último mes (ESTUDES, España, 2016). Fuente: OEDT. Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España, 2016. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

1.1.2. Patrones de consumo: del consumo regular al consumo intensivo

A partir de los datos epidemiológicos previamente explorados, resulta plausible que existan distintas consecuencias sobre la salud de las personas, en función de la frecuencia y la intensidad de los diferentes patrones de consumo. Debido a esto, resulta necesario definir, de forma precisa, qué es el consumo intensivo de alcohol y en qué medida las consecuencias sociales y sanitarias se equiparan o diferencian de las observadas en el consumo de riesgo regular, incluido el potencial desarrollo posterior de trastornos por consumo de alcohol (AUD, del inglés *Alcohol Use Disorder*).

Tradicionalmente, en los países mediterráneos el consumo de alcohol se caracterizaba por una ingesta regular de cantidades moderadas de alcohol vinculada a la dieta o a determinados acontecimientos sociales, y con la mayor parte del consumo acotado a

la esfera del hogar. Sin embargo, desde hace un buen número de años, los patrones y el significado del consumo de esta sustancia han sufrido importantes variaciones, especialmente entre los jóvenes (Sánchez Pardo, 2002). Así, ha surgido una nueva forma de consumo asociada a un modelo recreativo/social caracterizado por la ingesta de elevadas cantidades de alcohol en un reducido intervalo temporal, que suele llevar a la embriaguez, alternado con episodios de abstinencia (Cadaveira, 2009; Courtney & Polich, 2009; Parada et al., 2011b). Este patrón de consumo tiende a realizarse durante las noches del fin de semana (incluyendo la de los jueves en el caso de población universitaria), en el grupo de iguales (sin distinción de sexo) y habitualmente en espacios públicos, algo que en España ha encontrado acomodo en el fenómeno del “botellón” (González, 2015). No obstante, este patrón ha sido identificado previamente en sociedades anglosajonas, en las que se ha denominado como *binge drinking* (BD). Esta forma de consumo, especialmente frecuente entre los jóvenes, habitualmente alcanza su pico máximo en torno a la veintena (EADDES, 2017; OMS, 2018), y es más habitual entre estudiantes universitarios que entre jóvenes que no acceden a la universidad (*National Survey on Drug Use and Health*, [NSDUH], 2006). En este sentido, se ha documentado un incremento en el consumo de alcohol en general, y en el número de episodios de BD en particular, durante los primeros años universitarios (Carter, Brandon, & Goldman, 2010; Schulenberg & Maggs, 2002).

Uno de los primeros estudios en ofrecer una definición operativa del BD fue la investigación llevada a cabo por Wechsler, Davenport, Dowdall, Moeykens y Castillo (1994) con estudiantes universitarios estadounidenses. En este estudio, se estableció como BD el consumo, en una única ocasión, de una cantidad de alcohol suficiente para ocasionar al bebedor consecuencias negativas y problemas relacionados con el alcohol. A partir de los datos obtenidos concluyeron que la medida más adecuada para establecer un umbral de riesgo se situaba en el consumo de 5 o más bebidas alcohólicas en hombres y 4 o más en mujeres, al menos una vez en las últimas dos semanas. Pese a los aspectos positivos de esta propuesta, como el establecimiento de una cantidad concreta de alcohol, o la consideración de las potenciales

diferencias de los efectos del alcohol en hombres y mujeres, no ha estado exenta de críticas debido a las imprecisiones que plantean algunos de sus puntos.

En primer lugar, el uso del número de bebidas alcohólicas como unidad de medida entraña una serie de problemáticas a la hora de controlar, de forma precisa, la cantidad de alcohol puro consumido en cada caso. Incluso recurriendo al empleo de una unidad de bebida estándar (UBE), no es sencillo alcanzar un consenso en torno a las cantidades de consumo. Esto se debe a las diferencias observadas en los gramos de etanol puro que contiene una UBE en función de cada país; así, por ejemplo, mientras que en EE. UU. equivale a 14 g de alcohol, en España, Australia o Irlanda equivaldría a 10 g y en Reino Unido se correspondería con 8 g. Estas diferencias obligan a adaptar el criterio de 5/4 UBEs para cada país, algo que ha generado que en España se haya definido como el consumo de 6 o más bebidas en varones y 4 o más en mujeres, concentrado en una sesión de consumo (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008). Por otra parte, en Reino Unido el baremo se ha situado en 8 o más UBEs para hombres y 6 o más para mujeres (McAlaney & McMahon, 2006), mientras que, como se ha mencionado anteriormente, en EE. UU. el criterio es de 5 o más para hombres y 4 o más para mujeres (*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* [NIAAA], 2004).

Sin embargo, una vez realizadas las conversiones de UBEs a gramos de alcohol se puede observar que, aún tratando de equiparar los criterios, los umbrales de consumo siguen siendo diferentes. Concretamente, en EE. UU. se considera que un episodio de BD se corresponde con la ingesta de 70 g o más para hombres (5 UBEs x 14 g/UBE) y 56 g o más para las mujeres (4 UBEs x 14 g/UBE), mientras que en España se corresponde con el consumo de 60 g o más en varones (6 UBEs x 10 g/UBE) y 40 g o más en mujeres (4 UBEs x 10 g/UBE), y en Reino Unido equivale al consumo de 64 g o más en hombres (8 UBEs x 8 g/UBE) y de 48 g o más para las mujeres (6 UBEs x 8 g/UBE). Todas estas diferencias no hacen sino resaltar la dificultad de obtener un criterio unificado que facilite la comparación de los resultados obtenidos por investigaciones con muestras de diferentes países, por lo que algunos autores han propuesto que se recurra

directamente a un criterio basado en el consumo de gramos de alcohol para superar las discrepancias derivadas del uso de UBEs como unidad de medida (Brick, 2006; Giménez, Cortés, & Motos, 2011).

Más allá de la cantidad total de alcohol consumido, es igualmente necesario delimitar la duración del término ocasión, puesto que se ha demostrado que la velocidad de consumo es un factor clave para determinar los efectos que una cantidad concreta de alcohol tendrá sobre el organismo. Tomando en cuenta estas consideraciones, el NIAAA ha propuesto una definición del BD que tiene en cuenta el nivel de concentración de alcohol en sangre (BAC, del inglés *Blood Alcohol Concentration*). De esta forma, el BD se define como un patrón de consumo de alcohol que conduce a una BAC de al menos 0,08 g/dl. En adultos esto suele corresponderse con la ingesta de 5 o más bebidas en hombres y 4 o más en mujeres, consumidas en un breve período de tiempo (aproximadamente dos horas) (NIAAA, 2004).

Por otra parte, diferentes trabajos han señalado la importancia de integrar en la definición del BD no sólo las variables cantidad o duración, sino también la frecuencia con la que deben tener lugar estos episodios para ser considerados como un patrón de riesgo (Ham & Hope, 2003; Parada et al., 2011b). En este sentido, encontramos, nuevamente, una amplia inconsistencia en las diferentes investigaciones realizadas. Como se ha indicado anteriormente, algunos estudios han establecido un criterio de al menos un episodio de BD durante las dos últimas semanas (Wechsler et al., 1994), mientras que otros han empleado rangos temporales más amplios (p. ej., 1 o 3 meses), llegando incluso a considerar suficiente la presencia de un episodio de consumo en el último año (Cranford, McCabe, & Boyd, 2006). En relación con esto, los resultados aportados por investigaciones previas han indicado que un criterio de dos semanas podría estar infravalorando la prevalencia de un patrón BD. Por ejemplo, Labrie, Pedersen y Tawalbeh (2007) informaron de la existencia de una amplia variabilidad en la prevalencia de BD, en estudiantes universitarios, en función del período de dos semanas examinado. Así, hasta un tercio de los estudiantes identificados como No-BD en las dos últimas semanas del mes, se habrían clasificado como BD si, en su lugar, se hubiesen contabilizado las dos primeras semanas.

Además, constataron que las consecuencias negativas asociadas al consumo de alcohol en este grupo de estudiantes (denominado como inconsistente) eran muy similares a las mostradas por los participantes clasificados como BD, independientemente del período de dos semanas escogido. En la misma línea, otro estudio ha informado que las tasas de prevalencia de BD, en jóvenes universitarios, pasaban de alrededor del 50% para el intervalo de dos semanas, hasta cerca de un 80% si el intervalo evaluado se extendía a los últimos 3 meses (Vik, Tate, & Carrello, 2000).

Pese a la amplia variedad de criterios descrita anteriormente, en este caso sí parece haberse alcanzado un relativo punto de consenso en torno a una frecuencia de, al menos, un episodio de BD en el último mes, tal y como reflejan las definiciones aportadas por diferentes instituciones públicas (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration* [SAMHSA], 2015; Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008).

Teniendo en cuenta las diferencias en los criterios expuestos previamente, resulta evidente que pese a la amplia aceptación del término *binge drinking*, su definición y operacionalización no son, en absoluto, sencillas (para una revisión ver Parada et al., 2011b). No obstante, sobre lo que sí existe un consenso, a la luz de las investigaciones realizadas, es que se trata de un patrón de consumo en el que se ingieren grandes cantidades de alcohol en una única ocasión y que tiene un importante coste social y sanitario entre los jóvenes y adolescentes (Cadaveira, 2009; Courtney & Polich, 2009; Kuntsche, Kuntsche, Thrul, & Gmel, 2017; Wechsler & Nelson, 2001).

Debido a la necesidad de establecer una definición de referencia, en este trabajo se asumirá la propuesta del NIAAA y la SAMSHA, que definen el BD como el consumo de alcohol que conduce a una BAC de al menos 0,08g/dl. En adultos, esto suele corresponderse con un consumo mínimo de alrededor de 70 g de alcohol en hombres y 56 g en mujeres consumidos en aproximadamente dos horas, al menos una vez en los últimos 30 días (NIAAA, 2004; SAMHSA, 2015).

Es importante señalar que, cuando se habla de BD, se pretende hacer referencia a un patrón de consumo de riesgo y como tal, la mayor parte de la población que desarrolla este patrón es población no clínica.

Tomando como referencia los criterios del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5) (*American Psychiatric Association* [APA], 2013) para el diagnóstico de consumo abusivo de alcohol o alcoholismo crónico, se establece como necesaria la presencia de un control deficitario sobre el consumo de la sustancia, cierto grado de deterioro social, la presencia de consumos de riesgo y/o un criterio farmacológico (tolerancia, abstinencia). Pese a que algunos consumidores con un patrón BD podrían cumplir algunos de los criterios para ser diagnosticados con un AUD, las características definitorias de ambas casuísticas son diferentes y tienden a tratarse como categorías con entidad propia. No obstante, y como patrón de riesgo, el BD suele ir acompañado de importantes consecuencias negativas para la salud.

1.1.3. Consecuencias generales de este patrón de consumo

El BD constituye un importante problema de salud pública, tal y como reflejan los datos aportados por un estudio epidemiológico en el que se le atribuían, a esta forma de consumo, la mitad de las muertes ocasionadas y tres cuartas partes de las consecuencias económicas asociadas al consumo de alcohol en EE. UU. (Kanny, Liu, Brewer, & Lu, 2013). Además, es un patrón de consumo que se asocia con consecuencias negativas de muy diversa índole, abarcando desde aspectos globales como una menor calidad de vida (Dormal et al., 2018) o sentimientos de infelicidad (Motos, 2013), hasta aspectos directamente relacionados con la salud como síntomas psicopatológicos, ingresos hospitalarios, accidentes de tráfico, relaciones sexuales de riesgo, conductas violentas y muertes prematuras (Arata, Stafford, & Tims, 2003; Golpe, Isorna, Barreiro, Braña, & Rial, 2017; Miller, Naimi, Brewer, & Jones, 2007; Miller & Spicer, 2012; Wechsler, Lee, Kuo, & Lee, 2000; Wechsler & Nelson, 2001). Estas consecuencias se clasifican, habitualmente, en tres amplias categorías: i) consecuencias derivadas de la intoxicación aguda producida por uno o varios episodios de BD; ii) consecuencias del BD ocasionadas a terceros; y iii) consecuencias derivadas de la repetición de sucesivos episodios de BD.

En primer lugar, dentro de las consecuencias relacionadas con los efectos de la embriaguez, se encuentran las directamente asociadas con los efectos de la intoxicación etílica sobre el organismo, como la resaca, las lagunas de memoria, vómitos y, en los casos más extremos, coma-etílico e incluso muerte (Cortés, Espejo, Martín del Río, & Gómez, 2010; Crews & Boettiger, 2009; White, Signer, Kraus, & Swartzwelder, 2004). Dentro de esta categoría, también hay que tener en cuenta la cantidad de conductas de riesgo que los jóvenes realizan bajo los efectos agudos del alcohol. Por ejemplo, entre estudiantes universitarios, el BD incrementa las probabilidades de conducir y/o subirse a un coche con un conductor que se encuentre bajo los efectos del alcohol (Arata et al., 2003; Golpe et al., 2017; Windle, 2016), así como la realización de prácticas sexuales de riesgo (Cooper, 2002; Cranford et al., 2006; Golpe et al., 2017; Moure-Rodríguez et al., 2016; Rehm, Shield, Joharchi, & Shuper, 2012; Townshend, Kambouropoulos, Griffin, Hunt, & Milani, 2014). Por otra parte, el BD se ha asociado con una mayor probabilidad de perpetrar o sufrir agresiones y de involucrarse en peleas y tener problemas con la policía (Bonomo et al., 2001; Cranford et al., 2006; Wechsler et al., 1994; Wechsler et al., 2000; Wechsler & Nelson, 2001). Especialmente alarmante, en este sentido, resultan las tasas de violación (alrededor del 5%) sufridas por mujeres en campus universitarios con alta prevalencia de BD (Mohler-Kuo, Dowdall, Koss, & Wechsler, 2004). Asimismo, se ha demostrado que los adolescentes BD, en comparación con sus iguales no consumidores, asumen más conductas de riesgo (Golpe et al., 2017; Wechsler et al., 2000) y presentan un peor rendimiento académico derivado de conductas directamente relacionadas con la intoxicación aguda, como llegar tarde o faltar a clase, o no ser capaz de cumplir con los plazos establecidos para la entrega de trabajos (Cranford et al., 2006; D'Amico et al., 2001; Miller et al., 2007; Singleton, 2007).

En cuanto a las consecuencias del BD ocasionadas a terceros, se pueden diferenciar tres categorías: i) daños a la salud (actos violentos, asaltos sexuales y lesiones no intencionadas); ii) alteración de la vida diaria (alteración de los ritmos de sueño, problemas para poder estudiar, etc.); y iii) daños materiales (actos vandálicos, deterioro de la vía

pública, etc.). Sin duda, las consecuencias de mayor gravedad son las relacionadas con daños a la salud de terceras personas. Por ejemplo, Hingson, Zha y Weitzman (2009) informaron que hasta un 12% de los estudiantes universitarios incluidos en su estudio epidemiológico habían sufrido agresiones por parte de otros estudiantes que se encontraban en estado de embriaguez. En este sentido, es posible que los efectos del alcohol sobre el procesamiento cognitivo, y especialmente sobre el control cognitivo, resulten en una malinterpretación de las señales contextuales que oriente a las personas intoxicadas hacia una interpretación más hostil de las actitudes ajenas (Giancola, Josephs, Parrott, & Duke, 2010; Townshend et al., 2014), algo que unido a los efectos desinhibidores de éste dispararía las reacciones violentas. En este sentido, existe evidencia acerca de la asociación entre BD y la implicación en peleas, hasta el punto de que se ha categorizado a este patrón de consumo como un factor de riesgo para cometer agresiones (Miller et al., 2016). No cabe duda, sin embargo, que el factor asociado al BD con un mayor impacto sobre la vida de los jóvenes y adolescentes son los accidentes de tráfico derivados de la conducción bajo los efectos del alcohol. Tanto es así, que Anderson y Baumberg (2006) han situado a esta casuística como la primera causa de muerte entre los adolescentes.

En lo referido a la alteración de la vida diaria y a los daños materiales, pese a ser categorías menos relevantes en términos de su impacto directo sobre la vida de los otros, suponen un conjunto de efectos negativos que debe ser tenido en cuenta. Por ejemplo, datos de la *Harvard School of Public Health College Alcohol Study* (Wechsler et al., 1994) informaron que alrededor del 60% de los estudiantes vieron interrumpido su sueño o sus hábitos de estudio debido a conductas de compañeros ebrios y hasta un 12% sufrió daños materiales sobre sus posesiones.

Finalmente, es posible identificar diferentes consecuencias asociadas a la repetición de sucesivos episodios de BD. Quizá una de las más relevantes sea el hecho de que el mantenimiento de un patrón BD durante la adolescencia es considerado como un factor de riesgo para el posterior desarrollo de AUD (Addolorato et al., 2018; Bonomo, Bowes, Coffey, Carlin, & Patton, 2004; Crabbe, Harris, & Koob, 2011)

y está relacionado con una mayor probabilidad de consumir otras sustancias de abuso (Golpe et al., 2017; Miller et al., 2007; Windle, 2016). En este sentido, según datos epidemiológicos, 8 de cada 10 estudiantes que han consumido alguna droga ilegal en los últimos 30 días presentan, al menos, un episodio de BD en ese mismo período (ESTUDES, 2012). Además, se ha observado, entre estudiantes universitarios, que aquellos que consumían alcohol con un patrón BD presentaban más problemas relacionados con el alcohol que los No-BD (Wechsler et al., 2000). Por ejemplo, un estudio centrado en explorar los ingresos hospitalarios atribuibles al alcohol ha informado que los *binge drinkers* (BDs), aún sin haber consumido alcohol, presentaban una mayor posibilidad de ser ingresados que la población general (Miller & Spicer, 2012). Asimismo, es necesario tener en cuenta posibles efectos menos evidentes de este patrón de consumo. Goslawski et al. (2013) informaron de la presencia de anomalías cardíacas en un grupo de jóvenes universitarios BD, en comparación con un grupo de abstemios, sugiriendo la necesidad de considerar como una población de riesgo a estos jóvenes. De forma similar, desde diferentes trabajos neurocientíficos se han tratado de esclarecer los potenciales efectos del BD sobre el cerebro de los consumidores, con una consideración especial hacia las poblaciones adolescentes que presentan este patrón de consumo. Siguiendo los hallazgos de investigaciones previas, un cerebro aún en desarrollo podría presentar una especial vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos del alcohol, especialmente cuando su ingesta tiene lugar dentro de un patrón de consumo intensivo (Crews et al., 2007; Guerri & Pascual, 2010; Spear, 2013; Squeglia & Gray, 2016).

1.2. CEREBRO ADOLESCENTE

La adolescencia es un período vital de cambio, marcado por la necesidad de explorar los límites, reafirmar la propia identidad y encontrar el lugar que le corresponde a cada individuo en la sociedad en la que vive. Según la definición de la OMS, la adolescencia abarca desde los 10 a los 19 años y puede dividirse en un período inicial de los 10 a los 14 años (adolescencia temprana) que coincide con la pubertad, y un período posterior de los 15 a los 19 años (adolescencia tardía) marcado por la culminación del crecimiento corporal, la mejoría en la

capacidad de planificación a medio-largo plazo y la capacidad de autorregulación en diferentes contextos, así como el comienzo de la asunción de roles adultos. Estos cambios comportamentales están sustentados en los grandes cambios que suceden en el desarrollo de la corteza prefrontal (CPF) (Patton et al., 2016). Sin embargo, el fin de la adolescencia, en términos neuromadurativos, parece extenderse mucho más allá de los 19 años. Así, gracias a la evidencia aportada por distintas investigaciones, se ha observado que la maduración de la CPF continúa hasta bien entrada la tercera década de la vida (20-25 años) (Giedd, 2008; Sowell et al., 2003). En este sentido, una tercera categoría relativamente habitual es la de la juventud, jóvenes adultos o adultez emergente (18-26 años) que sirve para incluir el final de los procesos madurativos, así como la asunción de roles y responsabilidades de la vida adulta (Arnett, 2000; Patton et al., 2016).

Es importante señalar, además, que estos cambios tienen una naturaleza gradual y, por tanto, es habitual que exista un importante solapamiento entre las distintas etapas madurativas. Este solapamiento implica que los rangos de edades anteriormente propuestos deben considerarse, únicamente, como orientativos, dentro de un proceso que puede variar en función de las personas y los contextos (Sawyer, Azzopardi, Wickremarathne, & Patton, 2018).

De forma general, se ha conceptualizado a la adolescencia como un período de transición que involucra una serie de cambios multidimensionales. Así, los importantes cambios psicosociales que tienen lugar en esta etapa del desarrollo están acompañados de una serie de cambios sustanciales en el cerebro a nivel estructural, funcional y bioquímico que conllevan el desarrollo de habilidades cognitivas superiores (Gur & Gur, 2016; Luna, Padmanabhan, & O'Hearn, 2010), y dan lugar a una mejora significativa del funcionamiento neurocognitivo general. Sin embargo, esta etapa también está marcada por la búsqueda de experiencias y el desarrollo de conductas dirigidas a lograr el reconocimiento del grupo de iguales (Gladwin, Figner, Crone, & Wiers, 2011; Somerville, 2013), conductas que suelen conducir al inicio del consumo de alcohol y otras sustancias de abuso (Spear, 2000).

1.2.1. Un cerebro en proceso de maduración

1.2.1.1. Cambios anatómicos

A nivel cerebral, la adolescencia es un período que comienza con la pubertad (alrededor de los 10 años) y se extiende hasta la tercera década de la vida (Giedd, 2008; Sowell et al., 2003). Esta es una etapa de grandes cambios que a nivel cerebral se caracterizan, fundamentalmente, por un incremento del volumen de la sustancia blanca (SB) y un decremento del volumen de sustancia gris (SG) (Blakemore & Robbins, 2012; Dumontheil, 2016; Giedd, 2008).

Gracias a diferentes estudios de imagen por resonancia magnética (IRM) e imagen por tensor de difusión (DTI, del inglés *diffusion tensor imaging*) ha sido posible caracterizar, con relativo detalle, las modificaciones que acontecen a nivel cerebral durante el proceso de desarrollo. Por ejemplo, se sabe que el volumen de SB presenta un incremento relativamente lineal (Giedd et al., 1999; Sowell et al., 2003), siguiendo un curso postero-anterior, en el que la CPF es la estructura que presenta un proceso neuromadurativo más prolongado (Blakemore & Choudhury, 2006). Además de los cambios en la CPF, se han observado incrementos especialmente significativos en regiones como la cápsula interna, el fascículo arqueado izquierdo y el cuerpo calloso (para una revisión, véase Giedd, 2008; Paus, 2005). Más allá de los incrementos en el volumen de la SB, también se han registrado variaciones en diferentes medidas que permiten evaluar la integridad de este tejido, como la anisotropía fraccional (FA, del inglés *fractional anisotropy*), la difusividad axial (AD, del inglés *axial diffusivity*) o la difusividad media (MD, del inglés *mean diffusivity*). Estas medidas, derivadas de las imágenes de DTI, permiten obtener información acerca del grado de difusión de las moléculas de agua presentes en los diferentes tejidos (Soares, Marques, Alves, & Sousa, 2013). La FA es una medida cuantitativa del grado de difusión de las moléculas de agua, en una o más direcciones. Sus valores pueden oscilar entre 0, que representaría un tipo de tejido en el que la difusión de las moléculas de agua tiene lugar en todas las direcciones posibles o, en todo caso, está igualmente restringida en todas ellas (difusión isotrópica), y 1 que significaría que la difusión se produce a lo largo de un único eje y está

restringida en todas las demás direcciones (anisotropía ideal) (Bonmatí, Carbonell, García, & Ruipérez, 2007; Noguerol & Hygino da Cruz, 2014). De esta forma, es posible obtener una medida del grado de coherencia del tejido examinado. En lo referido a la evaluación de la SB, por lo general, se interpreta que unos mayores valores de FA, sumados a unos menores niveles de difusividad (AD y MD), implican un mayor nivel de organización de los tractos de SB. Diferentes estudios han informado de una disminución de los valores de difusividad, junto con un incremento de la FA, a lo largo de la adolescencia (Giedd, 2008; Tamnes et al., 2009). Estas diferencias han sido interpretadas como parte de un proceso de mielinización continuado a lo largo de la infancia y la adolescencia y suponen un incremento en la velocidad de transmisión del impulso nervioso que posibilita, en parte, las mejoras en la velocidad de procesamiento de la información asociadas a la edad (Paus, Keshavan, & Giedd, 2008). Por ejemplo, Liston et al. (2005) demostraron que los cambios en las fibras de SB (reducción de la difusividad) desde la infancia a la adultez (7-31 años) correlacionaban con una mejor ejecución en una tarea Go/NoGo. Además, Madsen et al. (2010) observaron en un grupo de niños y adolescentes (7-13 años), mediante un análisis de regresión, que los valores de FA estaban asociados, de forma positiva, con la velocidad en la inhibición de la respuesta durante una tarea *Stop Signal*; resultados que indican que mayores valores de FA se asociaban con un mejor control inhibitorio.

Cabe señalar, además, que los procesos de maduración de la SB presentan una estructura jerarquizada, en la que las diferentes regiones del cerebro alcanzan la madurez en distintos momentos de la adolescencia. Así, los sistemas sensoriales y motores maduran primero, para posteriormente madurar los sistemas asociados a las funciones ejecutivas y, en último lugar, aquellos tractos de fibras implicados en la integración de información socioemocional y de generación de conductas adaptadas al contexto (Simmonds, Hallquist, Asato, & Luna, 2014). Así, se produce un incremento en el volumen de la SB que alcanza su pico de maduración en torno a los 25 años (Yu et al., 2014), aunque en algunos casos este proceso de maduración puede extenderse

incluso hasta alcanzada la treintena (Grydeland, Walhovd, Tamnes, Westlye, & Fjell, 2013).

Los cambios madurativos en el volumen y grosor de la SG siguen un patrón distinto, con forma de U invertida (Giedd, 2008). Incrementan desde la infancia hasta el inicio de la pubertad para posteriormente disminuir de forma progresiva a lo largo de la adolescencia (Gennatas et al., 2017; Giedd et al., 1999; Paus, 2005). La pérdida de volumen de SG se ha explicado esencialmente en términos de reorganización y poda sináptica, mediante las cuales se elimina el excedente de conexiones, potenciando aquellas que resultaron ser más útiles; con ello se aumenta la eficiencia de la transmisión de los impulsos nerviosos (Giedd, 2004; Giedd et al., 1999; Gogtay et al., 2004). Este proceso, de forma similar a lo observado en la SB, se produce a distinto ritmo en las diferentes estructuras cerebrales siguiendo un patrón postero-anterior, primero en el lóbulo occipital, posteriormente en la corteza sensoriomotora y por último progresando de forma caudal sobre la corteza parietal y temporal y de forma rostral sobre la corteza frontal (Casey, Galvan, & Hare, 2005; Gogtay et al., 2004; Shaw et al., 2008).

Este patrón de desarrollo implica que las primeras áreas en alcanzar un mayor grado de maduración son las regiones asociadas a las funciones cognitivas más básicas, mientras que el desarrollo del córtex temporal y prefrontal, asociados a funciones jerárquicamente superiores, se extiende hasta los 23-30 años (Sowell et al., 2003).

1.2.1.2. Cambios en los patrones de conectividad

El cerebro humano puede ser conceptualizado como una compleja red con jerarquías bien establecidas, en la que los millones de neuronas que lo componen se organizan en circuitos, columnas y áreas funcionales (Power, Fair, Schlaggar, & Petersen, 2010). Esta representación del cerebro pretende proporcionar una explicación parsimoniosa de los mecanismos de procesamiento de información (Medaglia, Lynall, & Bassett, 2015), partiendo de la base de que la función cerebral puede ser descrita como la integración global de las operaciones neuronales que tienen lugar en las distintas regiones del

mismo (Park & Friston, 2013; citado de Maestú, Pereda, & del Pozo Guerrero, 2015). Así pues, las diferentes funciones sensoriales, motoras y cognitivas se sustentan en el intercambio de información entre áreas del cerebro, relativamente especializadas en cada una de estas funciones, dando lugar al concepto de red funcional (para una revisión, véase Buckner, Krienen, & Yeo, 2013; Raichle, 2011).

Gracias a los primeros estudios que registraron las fluctuaciones espontáneas de la actividad BOLD (*blood oxygenation level dependent*) como medida para examinar la relación entre diferentes regiones, ha sido posible observar que el cerebro, tanto durante la realización de tareas específicas como en estado de reposo (RS, *resting-state*), mantiene una actividad neural coherente y organizada que es posible limitar a un número concreto de redes funcionales (Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith, 2005; Damoiseaux et al., 2006; Fox et al., 2005; Thomas Yeo et al., 2011).

Sin embargo, la organización funcional del cerebro, del mismo modo que sucede con su organización anatómica, experimenta continuos cambios a lo largo del ciclo vital, tanto en las características estructurales y funcionales de cada una de estas redes, como en la coordinación e interacción entre ellas (Fair et al., 2009; Martínez, López, Garcés, & Solana, 2015; Power et al., 2010; Vogel, Power, Petersen, & Schlaggar, 2010). En este sentido, es habitual observar, a lo largo de la infancia y la adolescencia, una serie de importantes cambios en los patrones de conectividad funcional y estructural entre diferentes regiones cerebrales. La conectividad estructural, definida como el conjunto de conexiones físicas entre las diferentes regiones cerebrales (desde las sinapsis de las neuronas hasta los haces de fibras que conectan distintas áreas del cerebro), proporciona el soporte anatómico necesario para sustentar los diferentes procesos de interacción neuronal que tienen lugar en el cerebro (Byrge, Sporns, & Smith, 2014). Por su parte, la conectividad funcional puede ser entendida como la activación neural sincronizada de regiones distantes, no necesariamente conectadas a nivel estructural (Martínez et al., 2015). Este tipo de conectividad suele cuantificarse como la relación estadística (correlación o regresión) entre la dinámica neural de dichas regiones (Friston, 1994, 2011).

Conforme el cerebro madura, es posible apreciar dos pautas en el tipo de relación (i.e. conectividad) que se establece entre áreas del cerebro. Por un lado, se observa un proceso de segregación (i.e. menor número de conexiones entre áreas cercanas), mientras que por otro se produce un incremento de la integración (i.e. mayor número de conexiones con regiones anatómicamente distantes; p. ej., conexiones frontoparietales o interhemisféricas) (Fair et al., 2009). Estos cambios son coherentes con los procesos de poda y reorganización sináptica, mediante los que se reduce el número de sinapsis totales para incrementar la eficiencia en la transmisión de los impulsos nerviosos. De este modo, a medida que el cerebro madura, los patrones de conectividad observados pasan de un modelo “local”, en el que la conectividad se basa fundamentalmente en la proximidad anatómica, típico de la infancia, a un modelo más distribuido en el que el incremento de los niveles de integración permite establecer patrones de conectividad basados en la correspondencia funcional de áreas cerebrales distantes; facilitando así la articulación de redes funcionales a gran escala (Fair et al., 2009; Vogel et al., 2010). Estas modificaciones conducen a que el cerebro adolescente, conforme se acerca a la edad adulta, muestre un mayor grado de conectividad entre áreas que soportan una misma función cognitiva, mientras se ve cada vez más limitada la conectividad entre regiones que sustentan funciones diferenciadas (Fair et al., 2009, 2007; Supekar, Musen, & Menon, 2009; Vogel et al., 2010). Fair et al. (2007), en un estudio acerca de los patrones de conectividad de diferentes regiones que soportan procesos de control cognitivo en estado de reposo, han observado que, en niños de 7 a 9 años, el patrón de conexiones dominante se establece en dos módulos diferenciados (uno frontal y otro parietal) y que, pese a existir conexiones entre las regiones frontales y parietales (i.e. entre la corteza prefrontal dorsolateral [CPFdl] y el surco intraparietal [SIP]), su número es menor al de los adultos (20-31 años). Sin embargo, a lo largo del desarrollo, se produce una segregación del módulo frontal en dos redes funcionales diferenciadas, modificándose así los patrones de conectividad de las regiones frontales. Por un lado, es posible identificar la red frontoparietal, encargada de procesos de control cognitivo y que aglutina regiones como el polo frontal o la CPFdl. Por

otra parte, la red cíngulo-opercular, involucrada en la detección y procesamiento de estímulos salientes, está constituida por regiones como la corteza cingulada anterior (CCA) dorsal, el córtex frontal superior medial o la ínsula anterior. De este modo, a lo largo del desarrollo se observa una disminución del grado de conectividad entre regiones de las redes frontoparietal y cíngulo-opercular; a su vez, se incrementan y se establecen nuevas conexiones entre la CPFdl con el SIP y el lóbulo parietal inferior (LPI), facilitando una conectividad más eficiente entre regiones frontales y parietales.

Además de la desaparición y establecimiento de nuevas conexiones entre distintas regiones del cerebro, se ha observado que el nivel de conectividad entre éstas se modifica a lo largo de la adolescencia (Stevens, 2016). Algunos estudios han informado de un incremento de la conectividad entre regiones cortico-subcorticales, como el observado entre el estriado ventral y regiones de la CPF (van Duijvenvoorde, Achterberg, Braams, Peters, & Crone, 2016), o el incremento de la conectividad entre la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) (Alarcón, Cservenka, Rudolph, Fair, & Nagel, 2015). Por otra parte, otros estudios han señalado una disminución de la conectividad entre el estriado dorsal y diferentes áreas corticales (Supekar et al., 2009), así como cambios en la intensidad de la conectividad entre regiones que forman parte de la red por defecto (DMN, *default mode network*) (Supekar et al., 2010), una red encargada de sustentar, entre otros, procesos de auto-monitorización interna (Raichle et al., 2001).

De forma consistente con estos hallazgos, estudios basados en la caracterización de la señal BOLD durante la realización de tareas de control cognitivo, han permitido observar que, a medida que el cerebro madura, se produce un incremento en la actividad de las regiones asociadas a la correcta ejecución de las tareas en adultos, junto con un decremento en regiones irrelevantes para la realización de las mismas (Koyama, Parvaz, & Goldstein, 2017; Tamm, Menon, & Reiss, 2002). En esta línea, investigaciones previas han señalado que la conectividad funcional, durante la ejecución de tareas de inhibición de respuesta y de control cognitivo, tiende a incrementarse entre regiones clave para estos procesos (p. ej., CCA o la corteza prefrontal ventrolateral [CPFvl]) a lo largo de la adolescencia (Stevens, 2016). No obstante,

durante el desarrollo del cerebro, tiene lugar no solo un proceso de especialización, sino también una optimización de la conectividad funcional que da lugar a un procesamiento más eficiente de la información. En este sentido, Luna et al. (2010) señalaron que durante el transcurso de la adolescencia, a medida que las redes neurales son más maduras y eficientes, se necesita un menor nivel de activación para la correcta realización de diferentes tareas cognitivas.

Resulta importante señalar que una parte relevante de los cambios funcionales observados se sustentan, necesariamente, en las modificaciones anatómicas que tienen lugar en este momento del ciclo vital. Concretamente, el desarrollo de la SB conduce a importantes variaciones en la conectividad estructural del cerebro. Por ejemplo, el proceso de mielinización de los axones, especialmente de aquellos que se extienden hasta regiones distantes en el cerebro, es un elemento fundamental para la mejora observada en la integración de áreas distantes (Vogel et al., 2010). En este sentido, estudios previos han informado de la correspondencia entre un mayor grado de maduración de la SB y mejoras en la ejecución de tareas que implicaban a la memoria de trabajo o a la capacidad lectora de los participantes (Nagy, Westerberg, & Klingberg, 2004). Destacar el estudio llevado a cabo por Yu et al. (2014) en el que se evaluaron las diferentes fases del desarrollo de los principales tractos de SB del sistema límbico, incluyendo al cíngulo (dividido en una parte dorsal, que corresponde con el giro cingulado, y una parte ventral que incluye los tractos de SB adyacentes al hipocampo) y al fórnix. Para ello, registraron datos de DTI y de IRM funcional (IRMf) en estado de reposo, en una muestra con edades comprendidas desde el nacimiento hasta los 25 años. Los autores informaron de un incremento en la extensión de todos los tractos examinados, fundamentalmente asociados al crecimiento global del cerebro. Especialmente destacable fue la extensión observada de los tractos de SB desde el giro cingulado hacia regiones prefrontales, probablemente asociada al desarrollo de la CPF; estos cambios facilitarían la conectividad entre áreas límbicas y prefrontales que sustentan procesos de regulación emocional.

No obstante, es necesario tener en cuenta que estas modificaciones a nivel estructural no son suficientes para explicar todas las variaciones

que se producen en la conectividad funcional. Por ejemplo, Supekar et al. (2010) informaron de la presencia de incrementos en la conectividad funcional en ausencia de incrementos de la FA en regiones que forman parte de la DMN; algo que parece sugerir que los cambios en las dinámicas neurales de las redes funcionales van más allá de las modificaciones a nivel estructural (Supekar et al., 2010; Vogel et al., 2010).

En suma, el conjunto de cambios acontecidos durante la adolescencia en los patrones de conectividad del cerebro, dan lugar a un incremento en la eficiencia de la transmisión de la información, posibilitando la realización de funciones más complejas y la mejora de los diferentes procesos cognitivos que comienzan a desarrollarse durante la infancia.

1.2.1.3. Cambios cognitivos

La adolescencia es una etapa marcada por el desarrollo y la mejoría de las habilidades cognitivas superiores, fundamentales para un adecuado ajuste a los desafíos de la vida adulta. Las modificaciones a nivel cerebral, anteriormente descritas, están estrechamente ligadas al desarrollo cognitivo, determinando los cambios observados en una serie de habilidades cognitivas, entre las que destacan las funciones ejecutivas. Este conjunto de procesos de control *top-down* incluyen la capacidad de controlar pensamientos, emociones e impulsos (i.e. control inhibitorio), mantener y manipular información mentalmente (i.e. memoria de trabajo), así como cambiar la forma de abordar problemas o ajustarse a condiciones contextuales cambiantes (i.e. flexibilidad cognitiva). Las funciones ejecutivas resultan fundamentales para un adecuado desarrollo cognitivo y se han relacionado tanto con la salud física y mental, como con el éxito académico y social (para una revisión véase, Diamond, 2013).

El control inhibitorio puede ser definido como la capacidad de detener o controlar respuestas inadecuadas, que surgen de forma relativamente automática, para ajustar nuestra conducta a las demandas ambientales; constituye así un proceso clave en la regulación de la conducta humana. En este sentido, un destacado estudio longitudinal ha

demostrado que un mejor control inhibitorio durante la infancia (3-11 años) predice un mejor desempeño en la vida en términos de salud física y mental, nivel de ingresos económicos o problemas con la ley durante la adolescencia y la adultez (Moffitt et al., 2011). Pese a que la habilidad para suprimir respuestas automáticas o inadecuadas está presente desde la infancia (Luna et al., 2010), en comparación con los adultos, a los niños les resulta especialmente difícil ejercer el control inhibitorio. Esto ha sido puesto de manifiesto por diferentes investigaciones en las que se han observado incrementos en el porcentaje de inhibiciones exitosas en diferentes tareas de inhibición de respuesta, desde la infancia a la adultez (Luna et al., 2010). En este sentido, los adolescentes parecen situarse en una posición intermedia, mostrando niveles de ejecución mejores que los niños pero ligeramente peores que los adultos, especialmente en componentes del control inhibitorio como el procesamiento de errores (Velanova, Wheeler, & Luna, 2008).

La memoria de trabajo, por su parte, implica la capacidad de trabajar con información que no está perceptualmente presente (Baddeley & Hitch, 1994; citado en Diamond, 2013) y diferentes estudios han mostrado que presenta un desarrollo prolongado a lo largo de la infancia y la adolescencia (Davidson, Amso, Anderson, & Diamond, 2006; Luciana, Conklin, Hooper, & Yarger, 2005) alcanzando niveles similares a los de la edad adulta alrededor de los 19 años (Luna, Garver, Urban, Lazar, & Sweeney, 2004).

Por último, la flexibilidad cognitiva puede ser definida como la habilidad para adaptar la conducta en respuesta a los cambios que se producen en el entorno. Esta es una de las últimas funciones ejecutivas en desarrollarse y se sustenta en las dos anteriores para su adecuado funcionamiento (Diamond, 2013). Por ejemplo, frente a un cambio repentino de tarea o de reglas en la tarea que se está realizando, la flexibilidad cognitiva posibilitaría inhibir las asociaciones estímulo-respuesta previamente establecidas (control inhibitorio) y, a su vez, mantener en la memoria el nuevo conjunto de normas (memoria de trabajo), con el fin de lograr una buena ejecución conductual. Cabe señalar que los procesos de flexibilidad no se ciñen única y exclusivamente a la capacidad de cambiar el conjunto de reglas en

tareas donde lo correcto y lo incorrecto se basa en criterios abstractos, sino que una dimensión importante de esta función es la flexibilidad afectiva, es decir, la capacidad para cambiar un tipo de conducta que en el pasado ha reportado algún beneficio motivacional pero que en el presente, debido a los cambios en el entorno, no reporta ningún beneficio o incluso puede llegar a ser contraproducente (Verdejo-García & Bechara, 2010). Debido a los importantes cambios psicosociales que tienen lugar en la adolescencia, este tipo de flexibilidad ha sido identificada como una habilidad especialmente importante para un adecuado desarrollo a lo largo de esta etapa vital (Crone & Dahl, 2012). Tal y como sucede con el control inhibitorio o la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y afectiva muestra una continua mejoría desde la adolescencia hasta la adultez temprana (Boelema et al., 2014; Taylor, Barker, Heavey, & McHale, 2015).

Más allá del desarrollo de las funciones ejecutivas, a lo largo de la adolescencia se observa una mejoría significativa en otros procesos cognitivos como la atención (Casey, Giedd, & Thomas, 2000), la memoria a largo plazo (Murty, Calabro, & Luna, 2016) o la velocidad de procesamiento (Luna et al., 2004).

A modo de conclusión puede afirmarse que, durante la infancia y la adolescencia se observa un incremento en la capacidad de control cognitivo y de regulación emocional, que ocurre en paralelo con el desarrollo estructural y funcional del cerebro. En este sentido, debe destacarse la maduración de la CPF como un proceso clave para el adecuado desarrollo de las funciones cognitivas superiores (Casey, Jones, & Hare, 2008).

1.2.2. La adolescencia, una edad proclive a las conductas de riesgo

Las conductas orientadas a la obtención de recompensas, búsqueda de sensaciones, así como búsqueda de prestigio y reconocimiento en el grupo de iguales, presentes durante toda la vida, alcanzan su máximo a lo largo de la adolescencia. Esto ocasiona que los adolescentes presenten un mayor número de conductas de riesgo que otros grupos de edad (Gladwin et al., 2011; Spear, 2000). Pese a que estas características puedan tener un valor adaptativo, facilitando la

adquisición de nuevas habilidades, importantes para el proceso de distanciamiento e independencia del núcleo familiar, también conllevan una mayor vulnerabilidad. Un ejemplo de esto es el inicio del consumo de alcohol y otras sustancias de abuso, habitualmente asociado a la búsqueda de nuevas sensaciones (Spear, 2000, 2013).

Una corriente teórica de estudios del neurodesarrollo ha propuesto que estas particularidades emergen, fundamentalmente, debido a un desequilibrio entre los cursos madurativos de los sistemas motivacionales y los sistemas de control cognitivo (para una revisión, véase Crone & Dahl, 2012; Crone, Duijvenvoorde, & Peper, 2016; Geier, 2013; Shulman et al., 2016; van Duijvenvoorde, Peters, Braams, & Crone, 2016). Siguiendo estas propuestas teóricas, en diferentes estudios de neuroimagen se ha observado que las áreas subcorticales, encargadas de sustentar procesos afectivos y motivacionales, maduran antes que las regiones prefrontales, habitualmente asociadas al control cognitivo, situando a los adolescentes en una situación de vulnerabilidad a la hora de tomar decisiones o asumir riesgos (Geier, 2013; Gladwin et al., 2011). Así, mientras que las regiones subcorticales implicadas en procesos afectivos y motivacionales tienden a madurar al comienzo de la adolescencia (en torno al inicio de la pubertad) (Galvan, 2010), las regiones corticales asociadas al control cognitivo, como la CPF lateral o regiones de la corteza parietal, alcanzan la madurez iniciada la tercera década de la vida (Casey et al., 2005; Giedd, 2008; Shaw et al., 2008).

Además, se ha observado que los adolescentes muestran importantes cambios en la conducta motivada y en los procesos de asignación de valor a los diferentes estímulos o recompensas sociales disponibles. Por ejemplo, los adolescentes, en comparación con niños y adultos, muestran una mayor reactividad del sistema afectivo-motivacional (Crone & Dahl, 2012; Somerville, Jones, & Casey, 2010), reflejada, en parte, por una hiperactivación del estriado durante el procesamiento de recompensas (Galvan et al., 2006; Padmanabhan, Geier, Ordaz, Teslovich, & Luna, 2011; Van Leijenhorst et al., 2010), y una mayor sensibilidad a las recompensas de carácter social (mayor prestigio o reconocimiento dentro del grupo de iguales) (van Duijvenvoorde, Peters, et al., 2016). Estas diferencias en el

procesamiento de recompensas conducen a que en situaciones afectivas los adolescentes asuman más riesgos y muestren una peor toma de decisiones (Gladwin et al., 2011). En esta misma dirección, un meta-análisis reciente ha informado que los adolescentes asumen más riesgos que los adultos, especialmente en contextos motivacionales (Defoe, Dubas, Figner, & van Aken, 2015). Estos resultados ponen de relevancia cómo la mayor reactividad afectiva observada en los adolescentes puede ser un elemento clave a la hora de entender porqué, pese a que son capaces de realizar tareas cognitivas abstractas de forma similar a los adultos, toman peores decisiones y asumen más riesgos en su día a día. Además, algunos trabajos han ligado la presencia de una mayor reactividad del sistema de recompensa con el desarrollo de problemas de salud asociados a conductas de riesgo. Por ejemplo, un reciente estudio prospectivo de IRMf informó que una actividad incrementada del estriado ventral durante la anticipación de recompensas, a los 20 años, predecía la presencia de síntomas de AUD a los 22 años en un grupo de jóvenes con diferentes patrones de consumo de alcohol (Waller, Murray, Shaw, Forbes, & Hyde, 2018).

Sin embargo, esta mayor sensibilidad del estriado, asociada a una predisposición a la búsqueda de recompensas y de reconocimiento social, también tiene aspectos positivos, como las mejores tasas de aprendizaje o la implicación, mejora y perseverancia en actividades deportivas o prosociales de los adolescentes en comparación con niños y adultos (para una revisión, Telzer, 2016). Padmanabhan et al. (2011) informaron que, en una tarea antisacádica (inhibición de respuesta), los niños y los adolescentes presentaban una peor ejecución que los adultos durante los ensayos neutros, sin embargo, tanto los niños como los adolescentes mejoraban ostensiblemente su ejecución cuando se trataba de ensayos recompensados, hasta el punto de equipararse con el grupo de los adultos. En el caso de los adolescentes, se observó, además, que durante la ejecución de los ensayos recompensados presentaban una mayor actividad del estriado, en comparación con los otros dos grupos. Estos resultados parecen sugerir que la mayor motivación por conseguir recompensas por parte de los adolescentes puede dar lugar a una mejora en el nivel de ejecución de diferentes tareas.

En definitiva, el desequilibrio en términos madurativos entre los sistemas motivacionales y los sistemas de control cognitivo, junto con el incremento en la sensibilidad a la recompensa, la conducta motivada o la búsqueda de nuevas sensaciones (van Duijvenvoorde, Peters, et al., 2016), sitúan a los adolescentes en una situación privilegiada para obtener nuevos recursos y habilidades. Un claro ejemplo de esto son las mejores tasas de aprendizaje y la mayor flexibilidad observada en los adolescentes en comparación con niños y adultos (Crone & Dahl, 2012; Telzer, 2016). No obstante, en función de las variables contextuales y de las diferencias individuales, estas mismas características provocan que los adolescentes asuman más riesgos y tengan más posibilidades de realizar conductas perjudiciales para su salud, entre las que destacan el consumo de alcohol y de otras sustancias de abuso (Geier, 2013; Gladwin et al., 2011; Spear, 2000).

1.3. ALCOHOL Y CEREBRO ADOLESCENTE

El alcohol es un depresor del sistema nervioso central (SNC) que genera un complejo conjunto de efectos sobre el comportamiento. Estos pueden oscilar desde la sensación de euforia y desinhibición a dosis reducidas hasta la alteración del habla, dificultades severas en la coordinación motora, e incluso vómitos, convulsiones y coma conforme se incrementa la concentración de alcohol en sangre (BAC). Su clasificación como depresor del SNC es debida, principalmente, a sus efectos sobre los sistemas GABAérgico (receptor GABA A, ácido γ -aminobutírico) y glutamatérgico (receptor NMDA, N-metil-D-aspartato). No obstante, existe evidencia de que sus efectos sobre el organismo son complejos y se extienden a otros sistemas de neurotransmisión como el dopaminérgico y el serotoninérgico, así como sobre factores de crecimiento nervioso (p. ej., BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) (Eckardt et al., 1998; Nutt, 1999).

Su forma de consumo es, casi exclusivamente, por ingesta oral y tras esta se absorbe prácticamente en su totalidad a través del tracto digestivo, especialmente en el intestino delgado. El etanol tiende a disolverse de forma preferente en el agua antes que en los lípidos, lo que propicia que se distribuya por el organismo de forma análoga a la del agua en el cuerpo. Además, se caracteriza por atravesar sin

dificultades la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, afectando al funcionamiento del SNC de forma directa e indirecta (Aragón, Miquel, Correa, & Sanchis-Segura, 2002). Su metabolización en el organismo sucede fundamentalmente en el hígado, donde mediado por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) se transforma, mediante un proceso de oxidación, en acetaldehído (un metabolito con fuertes efectos tóxicos sobre el organismo). En un segundo paso, el acetaldehído se transforma en acetato a través de la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH). Finalmente, el acetato se descompone en agua y dióxido de carbono para su eliminación del organismo (ver Figura 1.2). No obstante, en casos de intoxicación aguda, la ruta metabólica de la ADH puede saturarse dando lugar a la implicación de otras formas de metabolización del alcohol como la mediada por el MEOS (sistema microsomal oxidativo del etanol) o la mediada por la acción de la catalasa (Aragón et al., 2002).

Cabe destacar que se han observado diferencias en la tasa de metabolización del alcohol entre hombres y mujeres. En concreto, las mujeres alcanzan una mayor BAC ante las mismas dosis de etanol, algo que se ha explicado en base a su menor peso corporal y a las diferencias en la proporción agua/grasa en el cuerpo (la menor cantidad de agua presente en el cuerpo de las mujeres facilita la absorción de alcohol) (Aragón et al., 2002). Como se ha mencionado anteriormente, la ingesta alcohólica afecta al SNC alterando el delicado equilibrio entre los sistemas de neurotransmisión excitadores e

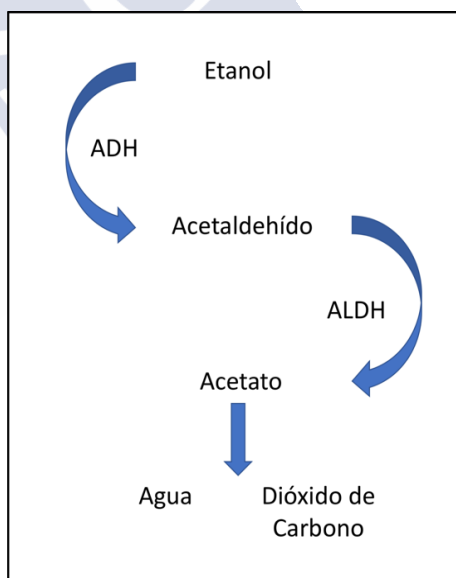


Figura 1.2. Representación esquemática del metabolismo del alcohol. ADH (alcohol deshidrogenasa), ALDH (aldehído deshidrogenasa).

inhibidores. Concretamente, existe evidencia acerca de una facilitación de la función inhibitoria mediada por los efectos del alcohol (potenciando los efectos de neurotransmisores y neuromoduladores inhibitorios como GABA, la glicina o la adenosina) (Valenzuela, 1997). Un claro ejemplo de esto es el efecto que ejerce el etanol sobre los receptores GABA A de las células de Purkinje del cerebelo, encargadas de funciones como la coordinación motora o la percepción y coordinación de la posición corporal en el espacio. La potenciación de la transmisión GABAérgica por el alcohol en estas neuronas sería la responsable de los característicos síntomas de descoordinación motora asociados a la intoxicación etílica (Izquiero Serrano, 2002).

Por otra parte, algunos de los efectos depresores del alcohol han sido asociados a una disminución de la función excitatoria mediada por la inhibición de receptores NMDA asociados al glutamato y al aspartato, los dos principales neurotransmisores excitatorios del cerebro (Valenzuela, 1997). El bloqueo de los receptores NMDA parece tener una implicación directa, entre otros, en los problemas de memoria asociados a la intoxicación etílica aguda, debido a la marcada inhibición que tiene lugar en los receptores NMDA del hipocampo en comparación con otras regiones del cerebro (Izquiero Serrano, 2002). Además, la relación entre alcohol y transmisión glutamatérgica podría tener también consecuencias sobre procesos de aprendizaje y memoria a largo plazo. En este sentido, se sabe que la activación de los receptores NMDA, por parte del glutamato, juega un papel fundamental en procesos de plasticidad sináptica, estrechamente ligados con el aprendizaje y la formación de memorias, como la potenciación y la depresión a largo plazo (Malenka & Bear, 2004). Por tanto, los cambios producidos en el sistema glutamatérgico por la exposición al etanol podrían alterar de forma significativa la expresión y el tráfico de receptores NMDA en el cerebro; especialmente durante la adolescencia, cuando el cerebro es más sensible a las influencias de la interacción con el entorno (Carpenter-Hyland & Chandler, 2007). Por otra parte, se ha demostrado que una exposición prolongada al etanol produce una regulación a la alza del número de receptores NMDA (Fadda & Rossetti, 1998), que ha sido considerada como la responsable de buena parte de los síntomas observados durante el síndrome de

abstinencia (agitación, temblores, convulsiones o *delirium tremens*) debido a la hiperexcitabilidad neuronal que se produce en el cerebro de los alcohólicos cuando la acción inhibitoria del etanol deja de estar presente (Valenzuela, 1997).

Además, se ha observado que el alcohol produce una liberación de dopamina y de opioides endógenos en áreas del sistema de recompensa, algo que ha sido asociado a los efectos placenteros del consumo de la sustancia, así como a su potencial para inducir una situación de abuso o dependencia (Mitchell et al., 2012).

El alcohol, tal y como se ha mencionado anteriormente, es una sustancia que presenta una serie de efectos perjudiciales para el funcionamiento del cerebro, máxime cuando este órgano presenta algún tipo de anomalía o no ha alcanzado su completo desarrollo. En este sentido, se ha señalado a la adolescencia, una fase marcada por los grandes cambios que tienen lugar a nivel cerebral, como un momento vital en el que los efectos del alcohol pueden ser particularmente nocivos (Carpenter-Hyland & Chandler, 2007; Crews et al., 2007; Guerri & Pascual, 2010). Las primeras evidencias de esta mayor vulnerabilidad del cerebro adolescente a los efectos nocivos del alcohol fueron proporcionadas por estudios con modelos animales con consumo intensivo de alcohol (BD) (Crews, Braun, Hoplight, Switzer III, & Knapp, 2000) y, posteriormente, estudios con humanos han proporcionado nuevos datos que refuerzan dicha hipótesis (para una revisión, véase Squeglia & Gray, 2016). Todavía no están claros, sin embargo, los potenciales efectos perjudiciales que puede ocasionar este patrón de consumo sobre el cerebro adolescente.

1.3.1. Evidencia derivada de estudios con modelos animales

Los datos aportados por la investigación con modelos animales indican que el cerebro adolescente presenta una serie de vulnerabilidades específicas ante el consumo de alcohol. Así, diferentes trabajos, centrados en evaluar las posibles consecuencias del consumo de alcohol en ratas adolescentes, han informado de una mayor afectación estructural, especialmente en regiones de maduración tardía (i.e. CPF e hipocampo), así como una peor ejecución en tareas

conductuales, en comparación con ratas adultas con un patrón de consumo equivalente (para una revisión véase, Hiller-Sturmhöfel, & Spear, 2018). Además, la interacción del etanol con los sistemas de neurotransmisión puede ser significativamente diferente en el cerebro adolescente respecto del adulto. En este sentido, se ha observado que las ratas adolescentes presentan una mayor sensibilidad a la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (NAcc) asociada al consumo de alcohol (Pascual, Boix, Felipo, & Guerri, 2009; Philpot, Wecker, & Kirstein, 2009), así como una mayor sensibilidad a los efectos inhibitorios sobre los receptores de glutamato en regiones como el CPF y el hipocampo (Li, Wilson, & Swartzwelder, 2002; Pascual et al., 2009; Sircar, 2017; Sircar & Sircar, 2006).

En el caso concreto del hipocampo, se ha revelado como una estructura especialmente vulnerable a los efectos de un patrón de consumo intermitente de alcohol durante la adolescencia. Diferentes trabajos informaron de una menor neurogénesis hipocampal (Broadwater, Liu, Crews, & Spear, 2014; Vetreno & Crews, 2015) y de una mayor tasa de muerte neuronal asociada a marcadores de neuroinflamación (Pascual, Blanco, Cauli, Minarro, & Guerri, 2007), así como de la alteración de procesos de expresión génica (Sakharkar et al., 2016) y de alteraciones en la plasticidad sináptica asociadas a daño mitocondrial (Tapia-Rojas et al., 2018), que parecen persistir durante la adultez (Tapia-Rojas, Torres, & Quintanilla, 2019). Además, estas alteraciones parecen estar acompañadas de déficits en la memoria dependiente del hipocampo (Vetreno & Crews, 2015).

Otra de las regiones cerebrales que ha mostrado una especial vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos del consumo intermitente de etanol es la CPF. Varios estudios con animales observaron incrementos en la tasa de muerte neuronal y degeneración cortical frontal (Crews et al., 2000), reducciones en la proporción de mielina (Vargas, Bengston, Gilpin, Whitcomb, & Richardson, 2014), así como presencia de marcadores de neuroinflamación (Pascual, Pla, Minarro, & Guerri, 2014) y alteración de procesos de expresión génica (Pascual et al., 2012; Wolstenholme, Mahmood, Harris, Abbas, & Miles, 2017).

Además del hipocampo y del CPF también se han observado anomalías en estructuras relacionadas con el procesamiento y la

regulación de estímulos afectivos y motivacionales. De este modo, se ha informado de afectaciones asociadas a un consumo intermitente en el proceso de neurogénesis y muerte neuronal de la amígdala, el NAcc y el cerebelo (Crews et al., 2000). En esta misma línea, se han observado alteraciones en la acetilación de histonas en la amígdala, relacionadas con una reducción en la expresión de determinados genes asociados a factores de crecimiento (p. ej., BDNF) (Pandey, Sakharkar, Tang, & Zhang, 2015), y que podrían estar relacionadas con la expresión de conductas ansiosas observadas en ratas adolescentes (Pandey et al., 2015; Sakharkar et al., 2016).

Más allá de las alteraciones anteriormente descritas, existe también evidencia de la presencia de anomalías comportamentales asociadas a un patrón de consumo intermitente de alcohol en ratas adolescentes en comparación con ratas adultas. Entre ellas, cabe destacar los déficits en tareas de memoria que implican el adecuado funcionamiento del hipocampo (White & Swartzwelder, 2005), tareas de discriminación y reconocimiento de objetos (Pascual et al., 2007) y tareas que demandan cierto grado de flexibilidad cognitiva y capacidad de autocontrol, como las tareas de cambio de set cognitivo (*set-shifting*) (Gass et al., 2014) o de *reversal learning* (Coleman, He, Lee, Styner, & Crews, 2011). Asimismo, se ha documentado que un patrón BD en ratas adolescentes se asocia con mayores tasas de impulsividad y desinhibición conductual (Gass et al., 2014; Nasrallah, Yang, & Bernstein, 2009), dos características altamente relacionadas con el control inhibitorio; un proceso que, en humanos, presenta alteraciones en pacientes con trastornos por abuso o dependencia de sustancias (para una revisión véase, Goldstein & Volkow, 2002, 2011; Luijten et al., 2014).

1.3.2. Mecanismos de neurotoxicidad y marcadores de neuroinflamación asociados al consumo de alcohol

Como se mencionó anteriormente, el alcohol es una sustancia con efectos a múltiples niveles dentro del organismo humano, y como tal, se han propuesto varios mecanismos asociados a los daños neurodegenerativos observados tanto en estudios con animales, como en estudios con pacientes con AUD y jóvenes con un patrón BD.

Uno de estos mecanismos es la excitotoxicidad glutamatérgica, entendida como la muerte neuronal provocada por la activación sostenida de receptores NMDA. Tal y como se explicó previamente, el consumo excesivo de alcohol induce cambios en la expresión de receptores en diferentes sistemas de neurotransmisión; con especial relevancia en el sistema GABAérgico y en el glutamatérgico. La acción del etanol sobre el sistema de neurotransmisión del glutamato induce a una regulación a la alza de los receptores NMDA para compensar la actividad inhibitoria del alcohol sobre el SNC (Valenzuela, 1997). Esto provoca que, cuando se retira el consumo de alcohol, se produzca un fenómeno de hiperexcitabilidad que induce muerte celular por excitotoxicidad, un mecanismo que ha sido observado tanto en estudios con modelos animales como en alcohólicos crónicos (Crews et al., 2015; Tsai & Coyle, 1998).

Además de la muerte neuronal relacionada con la excitotoxicidad alcohólica, el alcohol reduce la síntesis de proteínas en el cerebro (Bonner, Dalwai, Marway, & Preedy, 2003) y es capaz de inhibir (parcialmente) la neurogénesis, contribuyendo a un proceso de neurodegeneración mediante la inhibición de la formación de nuevas neuronas en regiones todavía en desarrollo (Nixon & McClain, 2010).

Sin embargo, durante la última década, un importante conjunto de estudios ha propuesto un mecanismo alternativo para explicar los daños asociados al consumo de alcohol. Estos estudios han puesto de manifiesto que parte de los efectos neurodegenerativos asociados al alcohol podrían estar mediados por la activación de mecanismos de neuroinflamación. Dichos mecanismos, tanto de manera directa como indirecta (i.e. inflamación periférica), afectan de forma destacada a regiones del cerebro con un desarrollo más tardío, alterando los procesos naturales de maduración cerebral (para una revisión véase, Guerri & Pascual, 2010, 2018). De forma específica, los estudios con modelos animales han revelado que el patrón BD, en ratas adolescentes, induce un incremento de la liberación de importantes componentes de la cascada inflamatoria, como la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) o la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), en la CPF, el hipocampo y el cerebelo (Pascual et al., 2007; Ward et al., 2009). Cabe destacar que estos mediadores inflamatorios han sido observados previamente en el

alcoholismo crónico (Vallés, Blanco, Pascual, & Guerri, 2006) y en trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson (Hirsch & Hunot, 2009) o el Alzheimer (Sil & Ghosh, 2016), señalando la relevancia del sistema neuroinmunitario en diferentes procesos patológicos.

Asimismo, se ha observado que el consumo abusivo de alcohol se asocia con una activación de la respuesta de receptores del sistema inmunitario conocidos como receptores tipo Toll (TLRs, *Toll-like receptors*). La función de estos receptores, situados en la membrana de las células del sistema inmunitario (i.e células gliales y macrófagos), es activar una cascada de señalización ante agentes patógenos que induce la producción de citoquinas inflamatorias (p. ej., TNF- α , *tumor necrosis factor*), radicales libres y otros mediadores proinflamatorios. Pese a que este mecanismo está diseñado como un factor contra agentes patógenos, la sobreactivación de los TLRs observada ante la exposición al etanol termina por inducir daño inflamatorio sobre las neuronas, un efecto del que se ha obtenido evidencia en ratones adultos (Alfonso-Loeches, Pascual-Lucas, Blanco, Sanchez-Vera, & Guerri, 2010), y en ratones y ratas adolescentes con un patrón BD (Montesinos et al., 2015; Montesinos, Pascual, Rodríguez-Arias, Minarro, & Guerri, 2016; Pascual et al., 2014; Vetreno & Crews, 2012). Este incremento de factores inflamatorios ha sido señalado como responsable del daño neuronal y de las alteraciones en la integridad de la mielina de las neuronas del CPF y el hipocampo.

Por otra parte, la activación de receptores TLR4, en menores niveles, junto con la liberación de determinadas citoquinas y quimiocinas (*Chemokines*) en regiones asociadas al procesamiento de recompensas como el área tegmental ventral (ATV), podrían modular las respuestas de recompensa asociadas al alcohol. Este efecto sugiere que los receptores tipo Toll tendrían un papel relevante tanto en el daño neuronal asociado al consumo de alcohol como en el desarrollo de una mayor sensibilidad a la recompensa para esta sustancia (para una revisión, véase Montesinos, Alfonso-Loeches, & Guerri, 2016).

Sumado a esto, estudios recientes en humanos han demostrado que una dosis elevada de alcohol origina un aumento de las citoquinas plasmáticas (Bala, Marcos, Gattu, Catalano, & Szabo, 2014) causando

neuroinflamación y daño neuronal. De forma interesante, un estudio llevado a cabo por Pascual et al. (2017) ha informado de diferencias asociadas al sexo de los participantes en el nivel de citoquinas y quimiocinas plasmáticas. En concreto, las mujeres adolescentes mostraban una mayor presencia de citoquinas y quimiocinas inflamatorias en sangre, así como una regulación al alza de la expresión de receptores TLR4, en comparación con hombres con niveles similares de concentración de alcohol en sangre. Estos resultados parecen sugerir una mayor vulnerabilidad de las mujeres frente a los efectos neuroinflamatorios asociados a la ingesta aguda de alcohol, además de reforzar la hipótesis de que las alteraciones en el sistema neuroinmunitario juegan un papel fundamental en los efectos nocivos del consumo abusivo de esta sustancia.

1.3.3. Evidencia derivada de estudios con adolescentes y jóvenes con trastorno por consumo de alcohol

Los trastornos por consumo de alcohol han sido ligados consistentemente con la presencia de anomalías tanto a nivel de funcionamiento neurocognitivo como a nivel neuroestructural en adultos con un largo historial de consumo de alcohol (para una revisión véase, Sullivan & Pfefferbaum, 2005). A su vez, como se ha comentado previamente, la adolescencia es un momento crítico del desarrollo en el que el cerebro parece ser especialmente vulnerable a los efectos neurotóxicos de esta sustancia (Crews et al., 2007; Squeglia & Gray, 2016). Debido a esto, diferentes trabajos han examinado el cerebro de adolescentes AUD, destacando que el consumo patológico de alcohol durante la adolescencia se asocia con anomalías estructurales y neurocognitivas (para una revisión véase, Jacobus & Tapert, 2013; Welch, Carson, & Lawrie, 2013).

A nivel neuropsicológico, se ha señalado la presencia de alteraciones en tareas asociadas a procesos atencionales, de memoria de trabajo, de memoria episódica (verbal y no verbal), de resolución de problemas o que requieren habilidades visoespaciales (p. ej., Brown, Tapert, Granholm, & Delis, 2000; Ferrett, Carey, Thomas, Tapert, & Fein, 2010). Además, el mantenimiento de un consumo excesivo de

alcohol desde la adolescencia a la adultez se asocia a un incremento en las dificultades observadas en la resolución de tareas de memoria declarativa episódica, memoria de trabajo y de atención (Hanson, Cummins, Tapert, & Brown, 2011; Tapert & Brown, 1999; Tapert et al., 2002).

A nivel neuroestructural, una de las primeras investigaciones en explorar la relación entre el AUD y las alteraciones volumétricas en el cerebro adolescente fue el llevado a cabo por De Bellis et al. (2000). En este estudio, se observó que adolescentes y jóvenes (13-21 años) con AUD presentaban un menor volumen del hipocampo, de forma bilateral, en comparación con el grupo control. No obstante, estos resultados deben ser tomados con cierta cautela debido a la alta comorbilidad psiquiátrica presente en el grupo AUD. Si bien tampoco hay un acuerdo en los pocos estudios en los que se ha controlado esta variable; en tanto que algunos los replican parcialmente, informando de un menor volumen en el hipocampo izquierdo (Medina, Schweinsburg, Cohen-Zion, Nagel, & Tapert, 2007; Nagel, Schweinsburg, Phan, & Tapert, 2005), en un trabajo más reciente y con una muestra más amplia, Fein et al. (2013) no informaron de diferencias en el volumen hipocampal entre adolescentes AUD y controles. Estos resultados resaltan la necesidad de ampliar los hallazgos disponibles antes de poder extraer conclusiones en firme acerca del nivel de afectación del hipocampo en adolescentes y jóvenes con AUD.

De forma similar, diferentes estudios han puesto de manifiesto la presencia de alteraciones en el volumen de la CPF en adolescentes AUD, con (De Bellis et al., 2005) y sin comorbilidad psiquiátrica (Medina et al., 2008). En el trabajo llevado a cabo por De Bellis et al. (2005), se observó que los jóvenes AUD presentaban un menor volumen de la SG de la CPF. Por otra parte, Medina et al. (2008) informaron de una interacción grupo por género en el volumen de la CPF. Concretamente, se observó que las mujeres AUD, en comparación con las mujeres control, presentaban un volumen reducido de la SG, mientras que los hombres AUD mostraron el patrón opuesto.

Además de las diferencias en la morfología cerebral, algunos estudios han examinado los efectos del AUD en la actividad BOLD asociada a diferentes tareas cognitivas, informando de alteraciones en

procesos de: memoria episódica (Dager, Jamadar et al., 2014), memoria de trabajo (Caldwell et al., 2005; Park et al., 2011; Tapert et al., 2004), control inhibitorio (Ahmadi et al., 2013; Claus, Feldstein Ewing, Filbey, & Hutchison, 2013) y toma de decisiones (Amlung, Sweet, Acker, Brown, & MacKillop, 2014), así como una hiperreactividad en regiones asociadas al procesamiento de recompensas en tareas de exposición a estímulos alcohólicos (Dager, Anderson, et al., 2014; Tapert et al., 2003).

Asimismo, trabajos más recientes han explorado la relación entre el AUD y la conectividad funcional en RS, mediante IRMf. Durante la última década, el estudio de la actividad cerebral en RS ha experimentando grandes avances que han permitido comenzar a delinear la conectividad funcional en pacientes con trastornos adictivos (para una revisión, véase Sutherland, McHugh, Pariyadath, & Stein, 2012). No obstante, la mayoría de los trabajos publicados se han centrado en poblaciones de alcohólicos crónicos de mediana edad (p. ej., Chanraud, Pitel, Pfefferbaum, & Sullivan, 2011; Müller-Oehring, Jung, Pfefferbaum, Sullivan, & Schulte, 2015; Zhu et al., 2015), siendo escasos aquellos que han evaluado la conectividad funcional en jóvenes con AUD.

El primer estudio que evaluó esta relación fue el de Weiland et al. (2014). En este trabajo, los bebedores, los cuales presentaban rangos de consumo que oscilaban del BD al AUD severo, mostraron una menor conectividad, comparados con el grupo control, entre regiones frontales y parietales asociadas a procesos atencionales y de control ejecutivo (p. ej., CPFdl, LPI, giro frontal medio [GFM]), así como en una serie de regiones corticales y subcorticales; por ejemplo, entre el área motora suplementaria, el tálamo y el cerebelo, entre la corteza visual primaria y el tálamo, y entre los ganglios basales y el giro frontal inferior (GFI). Sumado a esto, se informó que la menor conectividad entre regiones frontoparietales estaba correlacionada, de forma negativa, con la severidad del AUD y con el número de años de consumo. Es más, la reducción en la conectividad de estas regiones mediaba la relación entre las variables de consumo de alcohol.

En contraste, Zhu, Cortes, Mathur, Tomasi y Momenan (2017) informaron, en una muestra de adultos jóvenes (edad media 29 años)

con y sin dependencia alcohólica, de una mayor conectividad funcional, respecto a sus controles, entre áreas que sustentan un mismo proceso cognitivo (i.e. forman parte de una red funcional). De este modo, los bebedores mostraron una mayor conectividad entre: i) la corteza orbitofrontal (COF), la amígdala, la ínsula anterior y otras regiones asociadas al procesamiento motivacional de los estímulos; ii) diferentes secciones del giro angular, asociadas a procesos de carácter atencional; iii) estructuras subcorticales como los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala; y iv) regiones de la red DMN, como el CCA, la corteza cingulada posterior (CCP), el precuneus o el giro temporal superior (GTS).

1.4. ANOMALÍAS NEUROCOGNITIVAS ASOCIADAS AL BD

A partir de los datos obtenidos en estudios con modelos animales y con adolescentes AUD se planteó la necesidad de examinar en nuestra especie y con un mayor control de las variables, la vulnerabilidad del cerebro adolescente al consumo intensivo de alcohol; una vulnerabilidad que parecía especialmente acusada en regiones de maduración tardía y que presentan un mayor grado de plasticidad. Por tanto, con el fin de comprobar el posible alcance de los problemas derivados del BD, especialmente a nivel neurocognitivo, durante los últimos 15 años se han sucedido los estudios en humanos que, desde distintos niveles explicativos, tratan de explorar las posibles consecuencias de este patrón de consumo. Hasta el presente, se ha obtenido evidencia de la presencia de anomalías en jóvenes y adolescentes BD que oscilan desde un menor rendimiento en tareas neuropsicológicas, hasta las diferencias observadas en el volumen de SG, en la integridad de la SB o en la conectividad funcional en RS, además de las anomalías informadas en la actividad neural durante la ejecución de distintas tareas cognitivas. A continuación, se describen de los principales hallazgos de esta literatura, con el objetivo de caracterizar la relación entre el BD y el funcionamiento neurocognitivo de jóvenes y adolescentes.

1.4.1. Estudios neuropsicológicos

Los primeros estudios centrados en explorar la relación entre el funcionamiento neurocognitivo y el BD en jóvenes y adolescentes han llegado desde el ámbito neuropsicológico. Los resultados de estos trabajos sugieren que el BD se asocia con un menor rendimiento en tareas que implican a diferentes procesos cognitivos; especialmente en tareas asociadas a las funciones ejecutivas y a procesos de memoria verbal (para una revisión, veáse Carbia, López-Caneda, et al., 2018).

Dentro de los procesos explorados, las investigaciones que han examinado procesos de *memoria declarativa episódica verbal* en jóvenes BD, lo han hecho a partir, fundamentalmente, de dos tipos de tareas: las de listas de palabras (p. ej., Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey) y las de recuerdo de historias (p. ej., el subtest de memoria lógica de la Escala de Memoria de Wechsler, WMS-III). En los trabajos que han empleado tareas de recuerdo de historias, los BDs, en comparación con los No-BDs, presentan un peor recuerdo tanto inmediato como demorado (Mota et al., 2013; Parada et al., 2011a). Sin embargo, en los estudios que emplearon listas de palabras, los resultados son menos consistentes, con algunos trabajos informando de la presencia de anomalías en el rendimiento de los BDs (Parada et al., 2011a; Sanhueza, García-Moreno, & Exposito, 2011; Winward, Hanson, Bekman, Tapert, & Brown, 2014) y otros informando de la ausencia de diferencias entre los grupos (Hartley, Elsabagh, & File, 2004; Hermens, Lee, et al., 2013; Mota et al., 2013; Salas-Gomez et al., 2016). Además de la memoria episódica verbal, también se ha examinado la memoria episódica visoespacial, con la mayoría de estudios informando de la ausencia de diferencias entre jóvenes con y sin un patrón BD (Hermens, Lee, et al., 2013; Mota et al., 2013; Parada et al., 2011a; Salas-Gomez et al., 2016; Sanhueza et al., 2011; Winward, Hanson, Tapert, & Brown, 2014).

Cabe señalar que la mayoría de los trabajos publicados se ha centrado en evaluar las *funciones ejecutivas*, considerando las anomalías observadas en adolescentes AUD, así como los ritmos madurativos que provocan que sean los últimos procesos cognitivos en alcanzar la madurez. En este sentido, los estudios centrados en evaluar

procesos de *control inhibitorio* han señalado, en general, que los BDs presentan un peor rendimiento en este tipo de tareas. Dentro del control inhibitorio se han examinado diferentes aspectos, como la inhibición de respuesta o el nivel de interferencia cognitiva.

En primer lugar, una serie de trabajos han evaluado la inhibición de respuesta mediante la tarea Go/NoGo. En esta tarea los participantes deben responder ante una serie de estímulos (ensayos Go) e inhibir su respuesta frente a otros (ensayos NoGo). Estas investigaciones indican que el número de errores de comisión ante estímulos NoGo (falsas alarmas) se asociaba de forma positiva con el número de días de BD (Henges & Marczyński, 2012), pese a no observar diferencias en el rendimiento conductual de los grupos (Henges & Marczyński, 2012; Moreno et al., 2012). Sin embargo, Czapla et al. (2015) sí observaron un mayor número de falsas alarmas por parte de los BDs, en comparación con los controles, durante una tarea Go/NoGo, cuando los estímulos empleados eran imágenes de bebidas alcohólicas. Estos resultados han sido interpretados como un efecto del contenido de los estímulos sobre el control inhibitorio, hipotetizándose que la presencia de estímulos con un alto valor motivacional (i.e. relacionados con el alcohol) alteraría, de forma específica, la capacidad de inhibir una respuesta prepotente por parte de los BDs. Esta hipótesis ha recibido apoyo experimental desde estudios electrofisiológicos (p. ej., Lannoy, Dormal, et al., 2018) y de IRMf (Ames, Wong, et al., 2014), tal y como se abordará en apartados posteriores de esta tesis. No obstante, cabe mencionar que otros estudios neuropsicológicos que emplearon estímulos relacionados con el alcohol durante una tarea Go/NoGo no observaron diferencias en el número de falsas alarmas asociadas al BD (Kreusch, Vilenne, & Quertemont, 2013; Lannoy, Maurage, D'Hondt, Billieux, & Dormal, 2018).

Como alternativa a la tarea Go/NoGo, distintas investigaciones han utilizado la tarea *Stop Signal*, que evalúa la habilidad para inhibir una respuesta previamente iniciada. Estos trabajos han informado de la presencia de anomalías en los tiempos de reacción (TRs) ante los ensayos Go, así como de un menor ajuste en los TRs tras los ensayos erróneos (auto-monitorización) (Bø, Aker, Billieux, & Landrø, 2016), aunque no se han observado diferencias asociadas directamente al

proceso inhibitorio (SSRT, *Stop Signal Reaction Time*) (Bø, Aker, et al., 2016; Moreno et al., 2012; Sanchez-Roige et al., 2014).

Sin embargo, algunos trabajos han sugerido que la relación entre la inhibición de respuesta y el BD podría estar modulada en función del sexo de los consumidores. Así, se ha observado que las mujeres BDs presentan un mayor SSRT (Nederkoorn, Baltus, Guerrieri, & Wiers, 2009) y un mayor porcentaje de falsas alarmas (Townshend & Duka, 2005), en comparación con las mujeres control.

Por otra parte, en la mayoría de los trabajos centrados en el estudio del control de la interferencia, mediante la tarea Stroop, se informó que los BDs presentaban TRs más lentos (Sanhueza et al., 2011) y cometían un mayor número de errores que los No-BDs (Winward, Bekman, Hanson, Lejuez, & Brown, 2014); si bien no todos los estudios concuerdan con estos resultados (Salas-Gomez et al., 2016). De forma interesante, un trabajo de nuestro grupo de investigación ha señalado que el mantenimiento de un patrón BD, desde los 18 a los 29 años, se asocia con un mayor número de errores en la realización de la tarea Stroop, tanto para la condición de palabras neutras (Stroop clásico), como para una condición de palabras con contenido alcohólico (test Stroop de alcohol; validado para población española, Sanchez-Lopez et al., 2015) (Carbia, Corral, Doallo, & Caamaño-Isorna, 2018). Esta versión de la tarea Stroop permite, además de evaluar el control de la interferencia, obtener una medida del procesamiento semántico involuntario de palabras relacionadas con el alcohol en personas con diferentes niveles de consumo. Carbia et al. (2018) interpretaron estos resultados como parte de un desequilibrio entre procesos de control inhibitorio y el sesgo atencional hacia estímulos alcohólicos que podría contribuir al mantenimiento de un patrón BD durante los primeros años de la adultez.

Otra de las funciones ejecutivas evaluadas en relación con el BD ha sido la *flexibilidad cognitiva*. En concreto, varios trabajos han observado que los BDs presentan una ejecución más lenta que sus pares control en el *Trail Making test* (TMT) (Salas-Gomez et al., 2016; Winward, Hanson, Bekman, et al., 2014; Winward, Hanson, Tapert, et al., 2014), así como un peor rendimiento en tareas de aprendizaje de inversión (*reversal learning*) (Yoo & Kim, 2016). Además, se ha

informado de un peor rendimiento por parte de las mujeres BDs en una tarea de cambio de set cognitivo (IDED, *Intra-Extra Dimensional Set Shift*) del CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) (Scaife & Duka, 2009).

En relación con la *memoria de trabajo*, el BD se ha asociado con anomalías en la capacidad de monitorización de la información en memoria de trabajo; así, dos estudios previos (Mota et al., 2013; Parada et al., 2012) han observado un mayor número de errores perseverativos en los BDs, en comparación con el grupo control, durante la ejecución del SOPT (*Self-Ordered Pointing Test*); una tarea de memoria visoespacial auto-ordenada que evalúa la capacidad de planificación y auto-monitorización de la información en memoria de trabajo. No obstante, no parecen existir diferencias entre BDs y No-BDs en otros aspectos de la misma como: i) la capacidad de mantenimiento de información en memoria de trabajo (Boelema et al., 2015; Hermens, Lee, et al., 2013; Salas-Gomez et al., 2016; aunque véase Sanhueza et al., 2011); ii) la capacidad de manipulación de información en la memoria de trabajo verbal (Mota et al., 2013; Parada et al., 2012; Salas-Gomez et al., 2016; Winward, Hanson, Bekman, et al., 2014; Winward, Hanson, Tapert, et al., 2014); o iii) en la memoria de trabajo espacial (Hartley et al., 2004; Scaife & Duka, 2009).

En lo referido a la *toma de decisiones*, los trabajos publicados hasta la fecha no parecen haber alcanzado un consenso acerca de la presencia (o ausencia) de anomalías asociadas a un patrón BD. Así, mientras algunos trabajos han obtenido evidencia de un peor rendimiento en el IGT (*Iowa Gambling Task*) (Moreno et al., 2012; Xiao et al., 2009; Yoo & Kim, 2016), otros no han observado diferencias en la ejecución de esta tarea entre BDs y No-BDs (Bø, Billieux, & Landrø, 2016; Johnson et al., 2008). No obstante, en el trabajo de Bø, Billieux, et al. (2016) sí se observaron diferencias asociadas al BD en la IST (*Information Sampling Task*), una tarea en la que se evaluaba específicamente la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre y donde se observó que los BDs tomaban decisiones más arriesgadas que sus pares control.

Más allá de las funciones ejecutivas, los trabajos que han evaluado *procesos atencionales* parecen indicar, pese a los hallazgos iniciales de Hartley et al. (2004), que el BD no está asociado con importantes

anomalías en las tareas evaluadas. Así, mientras que en este trabajo pionero se informó de un menor rendimiento de los jóvenes con un patrón BD en una tarea atencional (PASAT, *Paced Auditory Serial Addition Test*), en un estudio más reciente no se observaron diferencias asociadas al patrón de consumo en esta prueba (Winward, Bekman, et al., 2014). En esta misma línea, tampoco se ha informado de diferencias entre BDs y No-BDs en la ejecución de tareas de atención sostenida (Boelema et al., 2015; Hermens, Lee, et al., 2013) o de búsqueda visual (Hermens, Lee, et al., 2013; Winward, Hanson, Bekman, et al., 2014; Winward, Hanson, Tapert, et al., 2014).

De forma similar a lo informado en los procesos atencionales, no se han observado diferencias en la *velocidad de procesamiento* entre BDs y controles (Scaife & Duka, 2009; Winward, Hanson, Bekman, et al., 2014; Winward, Hanson, Tapert, et al., 2014). Si bien, en el estudio de Scaife y Duka (2009) se informó que los BDs presentaban menores TRs en la *Reaction Time Task* del CANTAB, algo que ha sido interpretado como un mayor nivel de impulsividad en los participantes con un patrón BD.

Por último, de los diferentes estudios que evaluaron la *capacidad de construcción visoespacial* (Salas-Gomez et al., 2016; Winward, Hanson, Bekman, et al., 2014; Winward, Hanson, Tapert, et al., 2014), tan sólo el trabajo de Winward, Hanson, Bekman, et al. (2014) observó un menor rendimiento por parte de los BDs en este tipo de tareas.

En definitiva, los estudios neuropsicológicos han señalado la presencia de un menor rendimiento, en los jóvenes y adolescentes BDs, en tareas que evalúan diferentes procesos cognitivos. De forma más específica, se ha constatado la presencia de anomalías en funciones ejecutivas como el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva o la capacidad de monitorización de la información en memoria de trabajo, así como en procesos de memoria episódica verbal (i.e. recuerdo de historias). No obstante, otros procesos como la memoria episódica visoespacial, el mantenimiento de información en memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento o procesos atencionales parecen no presentar anomalías relacionadas con un patrón de consumo intensivo de alcohol.

1.4.2. Estudios mediante potenciales evocados

Poco después de los primeros hallazgos neuropsicológicos en jóvenes BD, se empezó a obtener nuevas evidencias, derivadas de estudios psicofisiológicos empleando electroencefalografía (EEG) o Potenciales Evocados (PEs), de anomalías en la actividad eléctrica cerebral, incluso en ausencia de déficits comportamentales.

Tal y como sucedía con los trabajos neuropsicológicos, las investigaciones electrofisiológicas en el ámbito del BD han explorado la actividad cerebral asociada a la ejecución de diferentes tareas cognitivas. En este caso, en la mayoría de los estudios de PEs en jóvenes BD se ha informado de anomalías en la amplitud y/o latencia de componentes asociados a diferentes procesos cognitivos, en ausencia de diferencias en el rendimiento conductual.

En primer lugar, desde trabajos centrados en examinar procesos atencionales se ha informado tanto de alteraciones en la amplitud y/o la latencia de P1, N1, P3, entre otros componentes, durante la realización de una tarea *oddball* (Crego et al., 2012; Maurage et al., 2012; Petit, Kornreich, Maurage, et al., 2012), así como en la amplitud de N2 en una tarea de ejecución continua (Crego et al., 2009).

Por otra parte, en relación a los *procesos de control inhibitorio* (tareas Go/NoGo y *Stop Signal*) se ha informado de anomalías en la amplitud (López-Caneda et al., 2012; Lopez-Caneda, Rodriguez Holguin, Corral, Doallo, & Cadaveira, 2014; Smith & Mattick, 2013) y en la latencia (Petit, Kornreich, Noël, Verbanck, & Campanella, 2012) del componente P3, así como en componentes asociados al procesamiento de errores (i.e ERN, *error-related negativity*; Pe, *error positivity*) (Lannoy, D'Hondt, Dormal, Billieux, & Maurage, 2017; Smith & Mattick, 2013). Sin embargo, algunos trabajos recientes no han observado diferencias en estos componentes durante la realización de tareas inhibición de respuesta (Franken, Luijten, van der Veen, & van Strien, 2017; López-Caneda et al., 2017; Smith, Iredale, & Mattick, 2016; Smith, Mattick, & Sufani, 2017).

Por otra parte, de forma similar al trabajo de Czapla et al. (2015) anteriormente descrito, trabajos electrofisiológicos que emplearon tareas Go/NoGo con imágenes de bebidas alcohólicas, observaron

anomalías en la topografía de N2 ante estímulos NoGo relacionados con el alcohol (Kreusch, Quertemont, Vilenne, & Hansenne, 2014; Lannoy, Dormal, et al., 2018). No obstante, en un tercer estudio, Watson, Newton-Mora y Pirkle (2016) no informaron de anomalías, ni en la amplitud ni en la latencia de P3 y N2, relacionadas con la inhibición de respuesta frente a estímulos relacionados con el alcohol.

A su vez, en distintas tareas de *memoria de trabajo* se han observado diferencias en la amplitud de componentes como LPC (*Late Positive Component*) (Crego et al., 2010) o P3 (Park & Kim, 2018). Asimismo, Folgueira-Ares et al. (2017), mediante una tarea de *memoria declarativa* en la que se debían asociar caras con nombres, informaron de la ausencia de diferenciación electrofisiológica entre las caras recordadas vs. no-recordadas (efecto dm) en el grupo de los BDs.

Finalmente, investigaciones que han evaluado el *procesamiento de estímulos emocionales*, indican la presencia de una menor latencia y amplitud de P3 durante una tarea de discriminación de expresiones faciales emocionales (Ehlers et al., 2007), de un incremento de la latencia de P1 durante el procesamiento de caras con expresiones de miedo (Zhang, Jin, Chan, Yang, & Cui, 2017), así como de un incremento de la latencia de los componentes P1, N2 y P3b en una tarea de clasificación de estímulos auditivos emocionales (Maurage, Pesenti, Philippot, Joassin, & Campanella, 2009).

Los resultados de estudios longitudinales publicados previamente por nuestro grupo de investigación sugieren, además, que el mantenimiento de un patrón BD a lo largo de los años conduce a la aparición de anomalías funcionales no observadas en fases iniciales del consumo de alcohol (López-Caneda et al., 2012), así como al incremento de las diferencias entre BDs y No-BDs (López-Caneda et al., 2013). Por otra parte, el abandono de este patrón de consumo parece actuar como freno en la progresión de las diferencias observadas entre controles y jóvenes que mantuvieron un patrón BD durante varios años (López-Caneda, Rodríguez Holguin, Corral, et al., 2014). De forma más concreta, los participantes clasificados como ex-BD en este estudio presentaban unos valores en la amplitud de P3 mayores que los del grupo control, pero menores que los del grupo BD, reforzando la idea

de que las alteraciones observadas se deben, al menos parcialmente, a los efectos del BD sobre el cerebro.

No obstante, existe una evidente falta de consistencia entre los distintos estudios, tanto en los parámetros de los componentes que presentan anomalías, como en la dirección de los resultados. Así, tal y como se ha descrito anteriormente, algunos estudios han informado de diferencias entre BDs y controles en la latencia de los componentes, mientras que otros han observado diferencias en la amplitud. A su vez, se ha informado tanto de latencias reducidas (Ehlers et al., 2007) e incrementadas (Maurage et al., 2012, 2009; Petit, Kornreich, Noël, et al., 2012; Zhang et al., 2017), como de menores (Crego et al., 2010; Maurage et al., 2012; Smith & Mattick, 2013) y mayores amplitudes (Crego et al., 2012, 2009; López-Caneda et al., 2012; Park & Kim, 2018; Smith & Mattick, 2013). Estas diferencias en los patrones de resultados observados pueden ser debidas a múltiples factores, como diferencias en los criterios de selección de la muestra o diferencias en el tipo de tareas empleadas para analizar una misma función cognitiva, así como diferencias individuales en los procesos neuromadurativos. Pese a esto, de lo que no cabe duda, es que el consumo intensivo de alcohol se encuentra asociado con anomalías en la actividad eléctrica del cerebro de adolescentes y jóvenes (para una revisión, véase López-Caneda, Mota, et al., 2014; Petit, Maurage, Kornreich, Verbanck, & Campanella, 2014).

1.5. ANOMALÍAS ASOCIADAS AL BD: EVIDENCIA DERIVADA DE ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

En el presente apartado se procederá a examinar la evidencia aportada por estudios de IRM acerca de las anomalías morfológicas y funcionales asociadas al patrón BD. Para ello, se sintetizarán los principales resultados de los estudios identificados a partir de una revisión de la literatura existente, en la que se han seleccionado aquellos estudios que aislasen el patrón de consumo BD – preferentemente siguiendo la definición de la NIAAA – de otras formas de consumo de alcohol (p. ej., AUD), y del consumo de otras sustancias, en muestras de adolescentes o adultos jóvenes (para una descripción más detallada

de las muestras, los criterios de consumo o los criterios de exclusión empleados en cada estudio véase el Anexo I: Tablas 1.1, 1.2, 1.3 y 1.4).

1.5.1. Estudios estructurales

Dentro de los estudios de IRM que pretenden evaluar las potenciales diferencias morfológicas entre BDs y jóvenes sin este patrón de consumo es posible diferenciar entre aquellos centrados en evaluar la SG (estudios volumétricos o de grosor cortical) y aquellos centrados en evaluar el estado de la SB (estudios mediante IRM de difusión). Hasta ocho estudios, presentados en orden cronológico, han explorado el estado de la SG, informando de la presencia de anomalías tanto en el volumen como en la densidad y el grosor cortical de diferentes regiones del cerebro asociadas al BD.

El primer estudio que trató de aislar los efectos específicos de un patrón de consumo intensivo de alcohol sobre la SG, en una muestra de adolescentes, fue el llevado a cabo por **Squeglia et al. (2012)**. Pese a que los resultados no revelaron diferencias significativas entre el grupo BD y el grupo control en el grosor cortical, sí se observaron diferencias específicas en función del sexo de los participantes en distintas estructuras del hemisferio izquierdo. Así, mientras los hombres con un patrón BD, comparados con los hombres control, mostraron un menor grosor cortical en el giro frontal orbital medial (GFOm), CCA y *pars orbitalis*, las mujeres BDs mostraron un mayor grosor cortical que las mujeres No-BDs en el polo frontal. Además, estas diferencias en el grosor cortical estaban asociadas con peores niveles de ejecución en tareas visoespaciales, inhibitorias y atencionales en las mujeres y con una peor ejecución en una prueba atencional en los hombres.

Por otra parte, **Howell et al. (2013)** trataron de caracterizar el volumen de la SG de una serie de regiones subcorticales – con especial interés en el estriado ventral, la amígdala y el hipocampo – de una muestra de estudiantes universitarios. Los resultados obtenidos reflejaron un incremento del volumen de SG en el estriado ventral en los BDs, comparados con los controles, así como la ausencia de diferencias en la amígdala y en el hipocampo. Adicionalmente, un análisis a nivel de todo el cerebro reveló un mayor volumen de SG en

el tálamo y el giro lingual, así como un menor volumen en el precuneus en los BDs respecto a los controles. Cabe señalar que en población con AUD se ha informado de una reducción del volumen de SG en el estriado ventral, sugiriendo que existen diferencias entre las anomalías asociadas al consumo de alcohol en función de sus patrones y niveles de uso.

Uno de los primeros estudios longitudinales que investigó las posibles anomalías en el grosor cortical y en la integridad de la SB (ver apartado siguiente) es el trabajo de **Luciana, Collins, Muetzel, y Lim (2013)**. En este estudio, se seleccionó a una muestra de 55 adolescentes sanos, de los que, en el transcurso de dos años, la mitad se inició en el consumo de alcohol (con una media de 5 bebidas por ocasión), mientras que el resto de los participantes mantuvieron su estatus de no bebedores. Los análisis de los datos de IRM registrados durante la primera evaluación –previa al consumo de alcohol– no revelaron diferencias en el grosor cortical entre ambos grupos. Por el contrario, una vez iniciado el consumo, los bebedores mostraron un menor grosor cortical en el GFM, sugiriendo que el consumo de esta sustancia puede afectar de forma relevante a los patrones de desarrollo habitualmente observados durante la adolescencia.

Posteriormente, **Doallo et al. (2014)**, en un estudio con una muestra de jóvenes con un historial de al menos tres años de mantenimiento de un patrón BD, informaron de un mayor volumen de la CPFdl (áreas de Brodmann [AB], 46 y 9) y del CCA, en los BDs en comparación con el grupo control. Además, el volumen de SG de la CPFdl correlacionaba de forma positiva con la cantidad y la velocidad de alcohol consumido en ambos grupos. Sumado a esto, se observó, en el grupo BD, una correlación significativa entre el volumen de la CPFdl y el número de errores en el SOPT. Estos resultados son congruentes con estudios neuropsicológicos previos en los que se observaron dificultades en la ejecución de esta tarea asociadas al consumo intensivo de alcohol (Mota et al., 2013; Parada et al., 2012).

Otro estudio que exploró las posibles diferencias en lóbulo frontal de jóvenes con y sin un patrón BD es el trabajo de **Mashhoon et al. (2014)**. Los resultados obtenidos señalaron que los BDs, en comparación con los No-BDs, mostraban un menor grosor cortical en

regiones encargadas de sustentar procesos de control cognitivo (CCA y CCP). A su vez, las medidas de IRM estaban correlacionadas con diferentes medidas de consumo de alcohol; en concreto, en el grupo BD el grosor cortical del CCA estaba correlacionado de forma negativa con el número de bebidas consumidas por ocasión durante los últimos tres meses, mientras que para ambos grupos se observó una correlación negativa entre el grosor cortical del CCA y: i) el número de horas dedicadas a consumir alcohol; y ii) el número de bebidas consumidas por ocasión durante los últimos tres meses.

Whelan et al. (2014) publicaron el primer estudio con la técnica de *machine learning* para la predicción de las trayectorias de consumo de una amplia muestra de adolescentes ($n = 265$) con diferentes niveles de consumo de alcohol. Dentro de las diferentes medidas empleadas para entrenar al modelo de *machine learning* se realizaron evaluaciones mediante IRM que permitieron obtener, entre otras, medidas del volumen de la SG de los participantes. Dichos análisis revelaron que los BDs presentaban un menor volumen en la CPFvm, el GFI y el GFM, así como un mayor volumen en el putamen, en comparación con los No-BDs.

Más recientemente, el estudio de **Banca et al. (2016)** evaluó las posibles diferencias volumétricas en las regiones cerebrales asociadas a la toma de decisiones (*Information Sampling task*, *Beads task*) entre un grupo de jóvenes con y sin un patrón BD. Pese a que los resultados de la *Beads task* revelaron que los BDs tomaban decisiones de forma más impulsiva que los No-BDs, no se observaron diferencias en el volumen de SG entre ambos grupos.

Por su parte, **Kvamme et al. (2016)** exploraron las diferencias en el volumen de SG entre un grupo de estudiantes universitarios con y sin un patrón BD. En este estudio, de forma similar a estudios previos (Squeglia et al., 2012), se observaron efectos diferenciales en función del sexo. Los resultados revelaron que los hombres BD, en comparación con sus pares control, presentaban un menor volumen en diferentes regiones frontales (corteza frontal inferior [CFI], giro frontal superior medial), temporales (giro temporal medio [GTM], giro fusiforme extendiéndose al hipocampo), del estriado (caudado y putamen), de preparación motora (área motora suplementaria) y de la

corteza somatosensorial (giro postcentral). Por su parte, las mujeres BDs (vs. No-BDs) mostraron un incremento del volumen de la SG en las regiones anteriormente mencionadas. Adicionalmente, se observó una correlación negativa entre las puntuaciones en el *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) (Saunders, Aasland, Babor, de la Fuente, & Grant, 1993) y el volumen del giro frontal superior (GFS) en el grupo BD. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que el BD podría estar asociado con anomalías diferenciadas entre hombres y mujeres.

Cabe citar en este punto uno de los escasos trabajos en los que se ha evaluado la relación entre el mantenimiento de un patrón de consumo de riesgo (puntuación en el AUDIT-C > 4), a lo largo de la adolescencia, y el volumen de la SG en la juventud. En este estudio, **Heikkinen et al. (2017)** siguieron los hábitos de consumo de alcohol de un grupo de BDs y de No-BDs durante 10 años, mediante la cumplimentación del AUDIT-C cada tres años, aproximadamente; transcurrido este período, se obtuvieron medidas del volumen de la SG de los participantes. Los resultados obtenidos permitieron identificar la presencia de un menor volumen en el CCA, la COF, el polo frontal, el GTS y en la ínsula de los BDs, en comparación con los controles. Estos resultados remarcaban la conexión entre un consumo de riesgo durante la adolescencia y anomalías en la SG, que fueron interpretadas como una posible alteración de los procesos neuromadurativos.

En línea con estudios previos, **Sousa, Sampaio, Marques, Gonçalves y Crego (2017)** evaluaron la densidad de SG en regiones asociadas a procesos de auto-regulación en una muestra de estudiantes universitarios con y sin un patrón BD. Los resultados mostraron que los BDs, en comparación con el grupo control, presentaban una mayor densidad de la SG en el GFM. Asimismo, análisis de correlación en el grupo BD revelaron una asociación positiva entre la densidad del GFM y las puntuaciones obtenidas en la subescala de autocontrol de la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11).

Finalmente, en un estudio longitudinal reciente (**Meda et al., 2018**) realizado con una muestra de adolescentes con diferentes rangos de consumo de alcohol – desde un consumo reducido a un consumo intenso pasando por un consumo BD –, se informó que mayores niveles

de consumo de alcohol se asociaban con una mayor disminución del volumen de SG en el hipocampo. Sumado a esto, el volumen hipocampal estaba correlacionado con un peor rendimiento en pruebas de aprendizaje y memoria verbal, así como con un mayor número de episodios de *blackout* (lagunas de memoria relacionadas con una ingesta excesiva de alcohol) experimentados en los últimos 6 meses. Estos resultados parecen ser consistentes con los obtenidos en estudios con adolescentes AUD (De Bellis et al., 2000; Medina et al., 2007; Nagel et al., 2005; aunque véase, Fein et al., 2013) y remarcan la vulnerabilidad del hipocampo a los efectos del consumo de alcohol durante la adolescencia.

En conjunto, los resultados aportados por diferentes estudios de IRM indican la presencia de anomalías en el grosor cortical y en el volumen y la densidad de la SG relacionadas con un patrón de consumo BD durante la adolescencia y la juventud. No obstante, no existe un consenso en la dirección de las diferencias observadas. Así, algunos estudios han señalado la presencia, en BDs, de un mayor volumen y densidad de la SG en regiones prefrontales (CPFdl, GFM, CCA) (Doallo et al., 2014; Sousa et al., 2017) y subcorticales (estriado ventral, putamen y tálamo) (Howell et al., 2013; Whelan et al., 2014), en comparación con sus pares controles. Otros trabajos han informado, sin embargo, de un menor volumen y grosor cortical tanto en regiones frontales (i.e. GFI, GFM, CPFvm, CCA y COF) y temporales (i.e. GTS) (Heikkinen et al., 2017; Luciana et al., 2013; Mashhoon et al., 2014; Whelan et al., 2014), como en la ínsula, el precuneus, el CCP (Heikkinen et al., 2017; Howell et al., 2013; Mashhoon et al., 2014) o el hipocampo (Meda et al., 2018).

Por otra parte, los estudios que han evaluado las posibles diferencias de género asociadas al BD (Squeglia et al., 2012; Kvamme et al., 2016) sugieren la presencia de diferencias específicas en función del sexo de los participantes. En concreto, se ha observado que mientras los hombres BDs tienden a presentar un menor grosor cortical y un menor volumen de SG, las mujeres BDs presentan, en algunos casos, el patrón opuesto.

Estos resultados sugieren la necesidad de la realización de nuevas investigaciones con el fin de esclarecer las inconsistencias

anteriormente descritas. En relación con esto, existen varios factores que podrían estar explicando, al menos parcialmente, las inconsistencias observadas, como: las diferentes métricas empleadas (p. ej., volumen de SG y grosor cortical), las diferentes edades de los sujetos incluidos (con sus consecuentes diferencias en las etapas del desarrollo cerebral), la proporción hombres/mujeres, el tipo de criterios de exclusión aplicados para la selección de las muestras e incluso los criterios de consumo de alcohol.

Más allá de las diferencias observadas en la SG, trabajos centrados en evaluar la SB han observado una serie de anomalías asociadas al patrón BD. En este grupo de trabajos se ha empleado, mayoritariamente, la técnica DTI, previamente descrita (véase apartado 1.2.1.1, pág. 51). Se presentan, a continuación, los resultados de 7 trabajos que han explorado la integridad de la SB en el cerebro de adolescentes y jóvenes BD.

El primer estudio basado en DTI con una población BD fue el realizado por **McQueen et al. (2009)**. Los resultados obtenidos mostraron que los BDs, comparados con los No-BDs, presentaban una menor FA en el fascículo longitudinal superior e inferior, la corona radiada, la cápsula interna y la cápsula externa, el cuerpo calloso y el cerebelo, entre otras regiones. Adicionalmente, análisis de correlación para el grupo BD revelaron que los menores niveles de FA en el cuerpo calloso correlacionaban de forma negativa con el número de episodios de resaca. Además, la menor FA del cuerpo calloso, la cápsula interna y externa y la corona radiada posterior estaba inversamente correlacionada con la máxima BAC estimada para los episodios de BD de los últimos 3 meses.

En otro estudio de DTI de ese mismo año, **Jacobus et al. (2009)** informaron, en la misma línea que el trabajo anterior, de la presencia de una menor FA en los BDs, comparados con el grupo control, en un conjunto de regiones que incluían el fascículo longitudinal superior e inferior, el fascículo fronto-occipital inferior (IFOF), la corona radiada superior y el pedúnculo cerebeloso medio.

De forma similar, un trabajo de carácter longitudinal (**Luciana et al., 2013**), informó de alteraciones en la integridad de las fibras de SB (FA) asociadas al inicio de un patrón de consumo de BD. En esta

investigación, de forma consistente con los datos de grosor cortical anteriormente descritos, se observaron diferencias significativas entre los grupos que no estaban presentes en la evaluación previa al inicio del consumo. Los bebedores, en comparación con los abstemios, presentaron una menor FA en el IFOF, así como en los tractos de SB del caudado dorsal izquierdo extendiéndose al tálamo. Sumado a esto, se observó un mayor incremento del volumen de la SB en el CCA, GTM, giro precentral y giro lingual en los abstemios que en los bebedores. Estas diferencias sugieren que el consumo de alcohol durante la adolescencia podría estar alterando los patrones normales de desarrollo al no observarse, en el grupo de consumidores, el típico incremento de los valores de FA en los tractos de SB. Cabe destacar en este punto la relevancia de los estudios longitudinales, especialmente aquellos que establecen medidas previas al inicio del consumo, para tratar de determinar si las anomalías observadas son debidas al impacto del consumo de alcohol sobre el cerebro adolescente o a vulnerabilidades previas que pueden modular el futuro consumo de esta sustancia.

Sin embargo, en otro trabajo longitudinal más reciente, no se revelaron diferencias entre un grupo de BDs y un grupo de controles en la conectividad estructural – evaluada a través de los valores de FA y MD – ni en la primera ni en la segunda evaluación (2 años más tarde) (**Correas et al., 2016**). No obstante, debe indicarse que los análisis de conectividad funcional llevados a cabo en este mismo estudio, mediante magnetoencefalografía (MEG), revelaron la presencia de anomalías en la conectividad funcional de regiones de la DMN. Estos resultados parecen sugerir, siguiendo la interpretación de los autores, que el inicio y mantenimiento de un patrón BD puede dar lugar a anomalías funcionales, que precederían a la aparición de las anomalías en SB informadas por otros estudios.

Por otra parte, el único estudio hasta la fecha que ha explorado las potenciales diferencias de género asociadas al BD mediante DTI ha informado de la presencia de patrones diferenciados entre hombres y mujeres BD con respecto a sus pares control. En este trabajo longitudinal, **Smith et al. (2017)** evaluaron la integridad de la SB, tanto a nivel de todo el cerebro, como en 5 segmentos del cuerpo calloso

(prefrontal, premotor/área motora suplementaria, motor, sensorial y parietal/temporal/occipital [PTO]). A nivel de todo el cerebro se observó que, mientras los hombres BD (vs. No-BD) mostraban una menor FA en el fórceps mayor y menor, en el IFOF, en el tracto corticoespinal, así como en el cuerpo y en el esplenio del cuerpo calloso, las mujeres BD presentaban una mayor FA que las mujeres control en estas mismas regiones; en la primera y en la segunda evaluación. Los análisis de regiones de interés (ROI, del inglés *region of interest*), por su parte, revelaron anomalías durante la primera evaluación en los segmentos prefrontal, sensorial y PTO del cuerpo calloso, observándose menores valores de FA para los hombres BD y mayores valores para las mujeres BD, en comparación con sus pares control. Los análisis de la segunda evaluación revelaron que las diferencias observadas entre grupos, en función del género, se limitaban al PTO. Además, análisis de correlación mostraron asociaciones significativas entre: i) la puntuación en la escala de consumo de alcohol (*binge score*) y la FA del segmento prefrontal y PTO del cuerpo calloso, en hombres BD; ii) la cantidad de drogas consumidas a lo largo de la vida y la FA de los 5 segmentos del cuerpo calloso evaluados, entre los hombres que participaron en el estudio.

Asimismo y de forma contraria a estudios previos, **Kashfi, Al-Khalil, et al. (2017)** observaron un incremento de los valores de FA y de AD en un grupo de BDs, en comparación con un grupo de bebedores moderados. Concretamente, se observó una mayor FA en la corona radiada anterior, así como una mayor AD en la cápsula externa y en el cíngulo. Además, los valores de AD, para ambos grupos, correlacionaban de forma positiva con: i) el número de episodios de BD en los últimos 90 días; ii) el número de bebidas por ocasión; y iii) el número total de bebidas consumidas durante los últimos 90 días. No obstante, estos resultados deben tomarse con cautela a causa del escaso control sobre variables confusoras como la historia de consumo de otras sustancias o la presencia de posibles trastornos psiquiátricos personales o familiares (ver Anexo I, Tabla 1.2).

Sousa et al. (2019) evaluaron la conectividad estructural de un conjunto de regiones frontoparietales, identificadas previamente como parte de la red de control ejecutivo e incluidas en un atlas probabilístico

de diferentes redes funcionales (Figley, Bhullar, Courtney, & Figley, 2015). Estos autores informaron de la ausencia de diferencias, entre un grupo de BDs y un grupo de jóvenes abstemios, en la conectividad estructural de las áreas evaluadas. No obstante, y de forma similar al estudio de Correas et al. (2016), en este trabajo se informó de anomalías en la conectividad funcional en RS de los jóvenes con un patrón de consumo intensivo (ver apartado 1.5.3, pág. 106).

Por ultimo, hacer referencia al trabajo llevado a cabo por **Morris, Dowell, Cercignani, Harrison y Voon (2018)** con NODDI (*neurite orientation dispersion density imaging*), una técnica de difusión que aporta información acerca de la microestructura de la SG y la SB a partir de la caracterización de la distribución axonal, la densidad de neuritas y la arquitectura dendrítica, proporcionando resultados similares a los obtenidos por métodos más tradicionales como la tinción de Golgi (Jespersen, Leigland, Cornea, & Kroenke, 2012). En este trabajo se observó que los BDs, en comparación con los No-BDs, presentaban mayores índices de ODI (*orientation dispersion index*) en la SG del estriado ventral y regiones parietales (i.e. giro angular derecho, lóbulo parietal superior [LPS] y LPI izquierdos y giro supramarginal derecho), así como una mayor densidad de neuritas de la SB adyacente a regiones con menores valores de ODI en la SG, como el GFS derecho, el giro postcentral derecho, el córtex parietal inferior derecho, el LPS izquierdo y el giro occipital medio izquierdo. Además, los valores de ODI en el estriado ventral de los BDs correlacionaban con medidas de consumo de alcohol (i.e. *binge score*). Estos hallazgos ilustran la presencia de anomalías, asociadas a un patrón de consumo BD, en la microestructura de regiones asociadas a procesos atencionales y de control cognitivo, así como en el estriado ventral – un área del cerebro clave en el procesamiento de recompensas–. Unos resultados que refuerzan la evidencia disponible a partir de estudios previos con otros tipos de técnicas.

En resumen, los trabajos con técnicas de IRM de difusión parecen poner de manifiesto un patrón de resultados más consistente que el observado en los volumétricos, al menos entre los estudios que han identificado anomalías asociadas al BD. Así, se ha informado mayoritariamente de una menor FA (Jacobus et al., 2009; Luciana et

al., 2013; McQueeney et al., 2009), que sugieren una alteración en los patrones típicos de desarrollo de la SB, si bien, Kashfi, Al-Khalil, et al. (2017) informaron de mayores valores de FA en BDs en comparación con sus controles. No obstante, dos investigaciones informaron de la ausencia de diferencias entre los grupos (Correas et al., 2016; Sousa et al., 2019). Además, tal y como se observó en estudios que evaluaban el volumen y el grosor cortical de la SG, se ha proporcionado evidencia de diferencias asociadas al sexo en la integridad de la SB en un grupo de jóvenes BD (Smith et al., 2017).

1.5.2. Estudios funcionales basados en tarea

La IRMf es una técnica no invasiva que permite identificar, con una elevada resolución espacial, la actividad metabólica asociada a diferentes procesos cognitivos. Así, a partir de los cambios regionales en oxigenación en sangre (actividad BOLD), es posible identificar las regiones cerebrales con un mayor nivel de actividad, tanto durante la realización de procesos perceptivos, motores o cognitivos, como en estado de reposo. Esta técnica se describirá con más detalle en el apartado 3.2.2 del capítulo de Material y Método de esta tesis (pág. 124).

A continuación, se presentan los resultados de 19 estudios que evaluaron la actividad BOLD durante la realización de diferentes tareas en adolescentes y jóvenes con un patrón BD, organizados en función de los procesos evaluados en cada caso.

1.5.2.1. Control inhibitorio

El *control inhibitorio* es una importante función ejecutiva que permite detener o controlar respuestas inadecuadas, que surgen de forma relativamente automática, para ajustar nuestra conducta a las demandas ambientales (Diamond, 2013). Un importante conjunto de estudios han destacado la relevancia de esta función ejecutiva en el desarrollo y mantenimiento de trastornos por abuso y dependencia de sustancias (para una revisión, véase Zilverstand, Huang, Alia-Klein, & Goldstein, 2018), así como la presencia de alteraciones en este proceso en poblaciones con AUD, tanto a nivel neural (para una revisión véase,

Luijten et al., 2014) como conductual (para un meta-análisis ver, Smith, Mattick, Jamadar, & Iredale, 2014). Más recientemente, algunos estudios han aportado evidencia acerca de anomalías en este proceso en poblaciones de jóvenes y adolescentes con un patrón de consumo BD.

Uno de los primeros trabajos en este ámbito fue el realizado por **Wetherill, Squeglia, Yang, y Tapert (2013)**. En este estudio, de carácter longitudinal, se seleccionó a una muestra de 40 adolescentes que no consumían ninguna sustancia de abuso, con el objetivo de registrar su actividad BOLD durante la ejecución de una tarea Go/NoGo. Al cabo de unos años – entre 3 y 4 para la mayoría de los participantes – se dividió a la muestra según su nivel de consumo de alcohol para realizar una segunda evaluación; 20 participantes en un grupo de alto riesgo (HDs, *heavy drinkers*), que tenían hábitos de consumo entre los que se incluía la presencia de episodios de BD, y 20 participantes en un grupo de consumo ligero (LDs, *light drinkers*). El resultado más destacado fue la presencia de anomalías en la actividad neural del grupo de alto riesgo tanto en la evaluación previa como en la posterior al inicio del consumo de alcohol. En la evaluación inicial los HDs, en comparación con los LDs, presentaban, en ausencia de diferencias conductuales, una menor actividad neural durante los ensayos NoGo en comparación con los ensayos Go, en regiones previamente ligadas a procesos atencionales y de inhibición de respuesta (p. ej., GFM, LPI) (Criaud & Boulinguez, 2013). Sin embargo, los resultados de la segunda evaluación revelaron el patrón opuesto, con los HDs mostrando mayores niveles de actividad BOLD que los LDs en estas regiones. Estos resultados son especialmente interesantes al aportar información de la asociación entre el BD y la presencia de anomalías neurocognitivas desde dos momentos temporales diferentes en la historia de consumo de los participantes. En primer lugar, apuntan hacia la existencia de una serie de vulnerabilidades previas al consumo de alcohol y, a su vez, parecen señalar que el BD incide sobre los procesos neuromadurativos del control inhibitorio, alterando los patrones de actividad BOLD observados en adolescentes.

Whelan et al. (2014), en un estudio que empleaba la técnica de *machine learning* como método de predicción de las trayectorias de

consumo de una amplia muestra de adolescentes con diferentes niveles de consumo de alcohol, observaron que, durante la ejecución de una tarea *Stop Signal*, el grupo BD mostraba una mayor actividad neural que la observada en el grupo control, tanto durante los ensayos de inhibición exitosa (precuneus) como durante los errores de inhibición (giro precentral derecho y giro postcentral izquierdo), resaltando la asociación entre el BD y anomalías en la actividad neural durante la realización de tareas de inhibición de respuesta.

Por otra parte, dos estudios independientes emplearon una tarea Stroop, para examinar una dimensión diferente del control inhibitorio (Kashfi, Fang, et al., 2017; Molnar et al., 2018). En el primero de estos trabajos, **Kashfi, Fang et al. (2017)** observaron que el grupo de BDs, comparado con un grupo de consumo moderado (MoD), cometía un mayor número de errores y respondía de forma más rápida. A nivel neural, se observó que los BDs exhibían una menor actividad BOLD en regiones temporo-parietales del hemisferio izquierdo (i.e. GTS y giro supramarginal), así como una mayor actividad neural en la porción dorsal del CCA y en el cerebelo, en comparación con el grupo MoD. Sin embargo, es necesario tomar estos resultados con la conveniente cautela debido al umbral de significación estadística empleado en los resultados de IRMf ($p < 0.05$ sin corregir por múltiples comparaciones), así como por la ausencia de control sobre importantes variables de confusión (p. ej., trastornos psiquiátricos o neurológicos, historia de trastornos por abuso o dependencia de sustancias en familiares de primer grado, etc.; véase Anexo I, Tabla 1.3).

Por su parte, **Molnar et al. (2018)** no observaron diferencias en el número de errores totales cometidos, aunque los BDs, en comparación con un grupo de LDs, respondieron significativamente más lento durante los ensayos incongruentes. En cuanto a la respuesta neural, se informó de una actividad BOLD significativamente mayor en la CPFvl y en el tálamo durante los ensayos incongruentes en el grupo BD. Estos resultados sugieren que el patrón BD se asocia con una mayor dificultad para ejecutar tareas de control de interferencia. Así, ante esta mayor dificultad, los BDs presentaban TRs más lentos y una mayor cantidad de recursos neurales reclutados en regiones asociadas al control cognitivo, como estrategias compensatorias que podrían explicar la

ausencia de diferencias con el grupo control en el número de errores cometidos.

Sin embargo, en la vida cotidiana es habitual que el control inhibitorio se entremezcle con situaciones en las que se ven involucrados estímulos con contenido afectivo y/o motivacional. En este sentido, distintos trabajos con muestras de adultos sanos aportan evidencia, a nivel conductual y neural, de la interacción entre factores motivacionales y procesos de inhibición (p. ej., Boehler, Hopf, Stoppel, & Krebs, 2012; Boehler, Schevernels, Hopf, Stoppel, & Krebs, 2014; Yanqing Wang et al., 2018; para una revisión, véase Krebs & Woldorff, 2017). Además, modelos neurocientíficos de las adicciones han propuesto que la transición de un consumo recreativo a uno compulsivo vendría determinado por un desequilibrio entre un menor control inhibitorio y una mayor atribución de saliencia a los estímulos relacionados con la sustancia de consumo (Goldstein & Volkow, 2002, 2011; Wiers et al., 2007). Con el objetivo de explorar las posibles anomalías asociadas a la inhibición de respuesta ante estímulos o contextos de carácter motivacional y/o emocional en jóvenes BD, diferentes estudios han realizado versiones modificadas de la tarea Go/NoGo y de la tarea *Stop Signal*. Dentro de las variaciones realizadas, es posible diferenciar entre un grupo de estudios en el que se incluyeron estímulos y/o contextos con contenido alcohólico (dada la mayor saliencia motivacional de estos estímulos para los BDs), de aquellos estudios que emplearon tareas con estímulos con contenido emocional (imágenes con valencia positiva y negativa, o imágenes con expresiones faciales emocionales).

Así, **Ames, Wong et al. (2014)** llevaron a cabo el primer estudio de IRMf que exploró el potencial impacto de los estímulos alcohólicos sobre la inhibición de respuestas en una muestra de estudiantes universitarios con y sin un patrón BD. En este estudio, se les pedía a los participantes que realizasen una tarea Go/NoGo en la que los ensayos de inhibición (i.e. NoGo) se correspondían con imágenes de cerveza, mientras se realizaba el registro de IRMf. Los BDs mostraron una mayor respuesta neural en regiones involucradas en procesos de control cognitivo (i.e. CPFdl, CCA e ínsula anterior) durante la inhibición exitosa, en comparación con los No-BDs. Sin embargo, de forma

similar a trabajos previos, no se observaron diferencias en el número de falsas alarmas. Estos resultados han sido interpretados como reflejo de un mecanismo compensatorio, mediante el cual el mayor nivel de recursos neurales implicados en la respuesta de los BDs permitiría mantener un control inhibitorio eficiente. No obstante, debido al diseño experimental del estudio (todos los estímulos NoGo eran imágenes de bebidas alcohólicas) es difícil establecer si las diferencias observadas se deben a una mayor dificultad asociada al contenido alcohólico de los estímulos, o a un proceso de inhibición más general en la línea de estudios previos (Wetherill et al., 2013; Whelan et al., 2014).

Posteriormente, **Campanella et al. (2017)** investigaron si la exposición contextual a imágenes alcohólicas podría alterar la capacidad de inhibir una respuesta inadecuada en una muestra de jóvenes BD y bebedores sociales. Los participantes realizaron una tarea Go/NoGo en la que los estímulos (letras) se presentaban inmersos en tres contextos diferentes, uno alcohólico (imágenes de bebidas alcohólicas), otro no-alcohólico (imágenes de material de oficina) y otro neutro (fondo negro). De forma similar a estudios previos (Ames, Wong, et al., 2014; Wetherill et al., 2013), no se observaron diferencias en el número de errores cometidos durante los ensayos de inhibición. Aunque, a diferencia de los trabajos anteriormente citados, en este caso no se observaron diferencias entre ambos grupos en la actividad neural asociada a la ejecución correcta de ensayos NoGo. Sí se observaron, sin embargo, diferencias entre los grupos en las regiones reclutadas durante las falsas alarmas. Así, mientras que los bebedores sociales activaban preferentemente regiones asociadas al control cognitivo como el GFI derecho, el córtex cingulado y áreas temporales superiores, los BDs reclutaban áreas visuales y áreas asociadas al procesamiento afectivo/motivacional (i.e. giro occipital superior, caudado y amígdala).

Más allá del impacto que puedan ejercer los estímulos y/o contextos relacionados con el alcohol sobre la capacidad para inhibir respuestas, se ha observado que las emociones experimentadas influyen sobre la capacidad de control en situaciones asociadas a hábitos de consumo de esta sustancia. Por ejemplo, estudios previos han informado que la impulsividad asociada a emociones positivas se relaciona con la cantidad de alcohol consumida en una ocasión (Cyders,

Flory, Rainer, & Smith, 2009), mientras que la impulsividad asociada a emociones negativas se relaciona con un mayor riesgo de desarrollo de trastornos por abuso o dependencia (Verdejo-Garcia, Bechara, Recknor, & Perez-Garcia, 2007). Este potencial impacto de las emociones sobre la capacidad para controlar impulsos afectaría, en última instancia, a la habilidad para ejecutar de forma adecuada tareas que exigen inhibir una respuesta prepotente. Para evaluar esta hipótesis, dos estudios recientes han explorado la respuesta neural de jóvenes con un patrón de consumo BD durante la realización de tareas inhibitorias con un componente emocional (Cohen-Gilbert et al., 2017; Herman, Critchley, & Duka, 2018).

En el primero de estos trabajos, **Cohen-Gilbert et al. (2017)** seleccionaron a un grupo de estudiantes universitarios con un amplio rango de consumo de alcohol para explorar la relación entre el nivel de consumo y la respuesta neural asociada a la ejecución de una tarea Go/NoGo con distintos contextos emocionales. Los resultados revelaron que el número de episodios de BD estaba relacionado de forma significativa con una menor respuesta neural de la CPFdl, la corteza prefrontal dorsomedial (CPFdm) y el CCA durante la inhibición exitosa en ensayos con imágenes con contenido emocional negativo (vs. ensayos neutros). Sin embargo, no se observó ninguna relación significativa entre el nivel de consumo y el rendimiento en los distintos contextos de la tarea. Estos resultados fueron interpretados en términos de una mayor dificultad en la inhibición de respuestas en jóvenes BD, cuando están presentes estímulos distractores con una carga emocional negativa.

A su vez, **Herman et al. (2018)** evaluaron el impacto del procesamiento de expresiones faciales emocionales sobre la ejecución de una tarea *Stop Signal*. Los resultados revelaron que unos mayores niveles de consumo de alcohol se asociaban con un incremento de la actividad BOLD del córtex occipital lateral, el giro angular y el polo frontal durante la inhibición exitosa, independientemente del contenido emocional de las expresiones faciales. Estos hallazgos, según los autores, estarían reflejando un mecanismo compensatorio que permita mantener una ejecución conductual adecuada. No obstante, la inhibición exitosa durante los ensayos con contenido emocional

(expresión de miedo) se asoció con una menor activación en regiones frontales y parietales, unida a un efecto de facilitación conductual (menor SSRT). En este caso, y a diferencia de la interpretación propuesta por Cohen-Gilbert et al. (2017), Herman y colaboradores interpretaron la atenuación de la actividad neural ante estímulos emocionales como un efecto facilitador dirigido por el mayor *arousal* de estos. Estos autores, propusieron así que parte de las anomalías asociadas al control inhibitorio en jóvenes BDs podrían deberse a problemas atencionales, que se verían mitigados por la presencia de estímulos salientes.

1.5.2.2. Memoria de trabajo

La *memoria de trabajo* es una de las principales funciones ejecutivas y resulta esencial para analizar, mantener y manipular información que no está perceptivamente presente durante un rango temporal limitado (Diamond, 2013). Habitualmente, los procesos de memoria de trabajo han sido divididos en dos subcomponentes (bucle fonológico y bucle visoespacial) que estarían regulados por el ejecutivo central (Baddeley & Hitch, 1994).

En el trabajo de **Squeglia, Schweinsburg, Pulido y Tapert (2011)**, se informó de la presencia de anomalías asociadas al BD, específicas en función del sexo de los participantes, en la respuesta neural durante la realización de una tarea de memoria de trabajo visoespacial. Los BDs (vs. No-BDs) mostraron una menor activación en el GFS y en el GFI (ambos en el hemisferio derecho) durante una condición de memoria de trabajo, comparada con una condición de vigilancia, en ausencia de diferencias conductuales. Además, una interacción significativa grupo por sexo puso de manifiesto que mientras las mujeres BDs mostraban menores niveles de actividad BOLD en regiones frontales (CCA, giro frontal inferior y superior derecho y giro frontal medial izquierdo) y temporales (GTM derecho, GTS izquierdo), los hombres BDs presentaban mayores niveles de actividad en estas regiones en comparación con sus controles.

Por otra parte, **Campanella et al. (2013)**, utilizando una tarea n-back, informaron de una mayor activación, en el grupo BD comparado

con el grupo control, en el área motora pre-suplementaria durante los ensayos N2 vs. N0, en ausencia de diferencias conductuales. Asimismo, dentro del grupo BD, la respuesta neural durante los ensayos N2 (vs. N0) correlacionó positivamente con el número de bebidas por ocasión y el número de ocasiones de consumo de alcohol por semana. En línea con otros estudios, los autores de este trabajo propusieron que la mayor respuesta neural, en ausencia de diferencias en la ejecución de la tarea, reflejaría la presencia de un mecanismo (neural) compensatorio en el grupo BD para lograr un rendimiento conductual equiparable al de sus pares control.

1.5.2.3. Toma de decisiones y procesamiento de recompensas

La *toma de decisiones* en contextos de incertidumbre ha sido uno de los procesos más ampliamente evaluados en adolescentes con un patrón de consumo BD. Este proceso sigue desarrollándose a lo largo de la adolescencia tardía (van Duijvenvoorde, Peters, et al., 2016) y trabajos previos han señalado que los adolescentes presentan una mayor predisposición y sensibilidad a la obtención de recompensas, provocando que puedan tomar decisiones más arriesgadas que los adultos (véase apartado 1.2.1.3, pág. 58). En este sentido, trabajos de carácter prospectivo indican que la realización de un mayor número de elecciones de riesgo, unida a una mayor actividad en regiones asociadas al procesamiento de recompensas (p. ej., NAcc) durante una tarea de toma de decisiones, deben ser consideradas como factores de riesgo para un inicio temprano de un patrón BD (Morales, Jones, Ehlers, Lavine, & Nagel, 2018). Además, los estudios con adolescentes y jóvenes BD han informado de anomalías en la respuesta neural implicada en este proceso; no obstante, no muestran un patrón de resultados consistente en cuanto a la dirección de las mismas.

Xiao et al. (2013) llevaron a cabo el primer estudio de IRMf que investigaba el proceso de toma de decisiones, a través del test de juego de Iowa (IGT), en jóvenes con un patrón de consumo BD. Los resultados obtenidos revelaron que los BDs mostraban una mayor actividad en la amígdala izquierda y en la ínsula de forma bilateral, junto con un peor rendimiento conductual, en comparación con el grupo control. Además, dentro del grupo BD se identificó una correlación

significativa entre los problemas asociados al consumo de alcohol y una menor actividad en la COF derecha, así como con una mayor actividad en la ínsula derecha. Estos resultados se interpretaron como un posible marcador de riesgo para el desarrollo de trastornos por uso o abuso de alcohol debido a la mayor probabilidad de exposición a situaciones de riesgo, producto de los déficits en la toma de decisiones.

Por otra parte, **Whelan et al. (2014)** observaron, mediante una tarea de anticipación de incentivos (*Monetary Incentive Delay*) junto con la técnica de *machine learning*, tal y como se describió anteriormente, que el grupo BD, en comparación con el grupo No-BD, mostraba una respuesta neural disminuida en el putamen y el hipocampo izquierdo durante la anticipación de recompensas, así como una menor actividad en el GFI izquierdo y en la CPFvm durante la anticipación y la recepción de recompensas.

Worbe et al. (2014) exploraron las diferencias entre un grupo de jóvenes con y sin un patrón BD en la toma de decisiones en una situación de riesgo (*anticipatory risk-taking task*). Los participantes debían escoger entre una opción de bajo riesgo (ganancia o pérdida segura), o realizar una apuesta en la que tenían la posibilidad de ganar o evitar perder mayores cantidades de dinero (riesgo elevado). Además, se manipuló el conocimiento explícito de la probabilidad y magnitud de las pérdidas (*feedback*) en las situaciones de apuesta. Los resultados conductuales mostraron que los BDs realizaban una mayor proporción de elecciones de riesgo en comparación con el grupo control. Sin embargo, el conocimiento explícito de las probabilidades de pérdida condujo a una reducción significativa del número de elecciones de riesgo por parte de los BDs, equiparando el rendimiento de ambos grupos. Los resultados de IRMf mostraron una mayor respuesta neural en los BDs en regiones implicadas en el procesamiento del riesgo como la corteza parietal superior, la COF lateral y la CPFdl durante los ensayos de pérdidas. A su vez, durante los ensayos con *feedback* los BDs presentaban una mayor actividad en el GFI izquierdo en las situaciones de apuesta, que correlacionó con el descenso en el número de elecciones arriesgadas. Estos resultados sugieren que el BD se asocia con una menor sensibilidad a la anticipación de consecuencias negativas en situaciones de riesgo. Sin embargo, de forma importante,

el conocimiento explícito de la probabilidad de pérdidas mejora el ajuste conductual de los BDs, algo que debe ser considerado en el marco del desarrollo de estrategias de prevención dirigidas a jóvenes y adolescentes.

Posteriormente, **Cservenka, Jones y Nagel (2015)** examinaron, en un estudio longitudinal, las bases neurales de la recepción de recompensas, mediante una tarea de toma de decisiones (*Wheel of Fortune*). Con este objetivo, se reclutó a un grupo de adolescentes antes de que se iniciasen en el consumo de alcohol, para, dos años más tarde, clasificarlos como BDs o como controles (abstemios). En ausencia de diferencias tanto conductuales como en la respuesta neural registrada durante la primera evaluación, la segunda evaluación reveló una menor actividad, en el grupo BD, del cerebelo izquierdo durante los ensayos de recompensa (vs. no-recompensados); correlacionada negativamente con el promedio de bebidas consumidas en los últimos 90 días. Estos resultados indican que el inicio de un patrón de consumo BD durante la adolescencia podría llegar a alterar la respuesta neural durante el procesamiento de recompensas.

En un trabajo posterior de este grupo de investigación, se comparó, con el mismo diseño experimental, la respuesta neural registrada durante la fase de toma de decisiones en los ensayos de decisiones arriesgadas y de decisiones seguras (**Jones, Cservedenka, & Nagel, 2016**). Los resultados de IRMf revelaron diferencias entre los grupos en ambas evaluaciones, pese a la ausencia de diferencias conductuales. Así, se observó menor actividad en los BDs, comparados con los controles, en regiones frontoparietales (i.e. LPI izquierdo, GFI izquierdo, GTM izquierdo y GTS derecho) previas al inicio del consumo de alcohol y que se mantuvieron presentes durante la segunda evaluación. Además, se observó en el grupo BD (vs. control), una actividad reducida en el caudado dorsal durante la segunda evaluación. Estos resultados muestran, de forma similar al estudio de Wetherill et al. (2013), la presencia de diferentes anomalías antes y después del inicio de consumo de alcohol. Por una parte, una menor actividad BOLD en regiones asociadas a procesos atencionales y de control cognitivo, de forma previa al inicio del consumo, podría suponer un factor de riesgo para el futuro consumo de esta sustancia, mientras que,

tras el inicio de un patrón BD, surgirían anomalías específicas en la actividad neural de regiones implicadas en la toma de decisiones.

Por último, **Crane et al. (2017)** evaluaron la respuesta neural asociada a la recepción de ganancias o pérdidas económicas durante la tarea conocida como “*the Doors task*”. En esta tarea, se informó a los participantes que su elección entre dos posibles puertas podía conducir a una recompensa (+ 0,5 \$) o a una pérdida (-0,25\$) económica. Sin embargo, se manipuló el resultado de los ensayos para asegurar una misma proporción de ganancias y de pérdidas, con el objetivo de evaluar los procesos de recepción de recompensas. Los análisis de IRMf revelaron que los BDs (vs. No-BDs) presentaban una mayor actividad en el NAcc durante los ensayos de recepción de recompensa en comparación con los ensayos de pérdida. Además, un análisis de conectividad (PPI, *psychophysiological interaction*) reveló diferencias en los patrones de conectividad de ambos grupos. Así, los No-BDs presentaron una conectividad positiva entre el NAcc y el CCA dorsal durante la recepción de recompensas, mientras que el grupo BD mostró una conectividad negativa entre estas regiones en la misma condición. Asimismo, se observó una correlación negativa entre la conectividad del NAcc con el CCA dorsal y el número total de bebidas durante el último mes, para el conjunto de la muestra. Estos resultados destacan la presencia de anomalías en los mecanismos de regulación del procesamiento de recompensas, algo que podría situar a los jóvenes BD en una situación de vulnerabilidad para el desarrollo de AUDs.

1.5.2.4. Exposición ante estímulos alcohólicos

Otra de las dimensiones evaluadas en jóvenes con un patrón BD ha sido la reactividad ante la exposición a estímulos alcohólicos. Modelos neurobiológicos de las conductas adictivas han propuesto que durante el desarrollo de un trastorno adictivo, los estímulos relacionados con la sustancia de consumo adquieren un valor motivacional mayor, modificando los procesos de atribución de saliencia (Goldstein & Volkow, 2002, 2011; Koob & Volkow, 2016). En esta línea, algunos trabajos han explorado estos procesos de reactividad asociados al BD. Por ejemplo, **Ames, Grenard et al. (2014)** evaluaron las bases neurales de los procesos de asociación implícita de estímulos relacionados con

el alcohol en una muestra de jóvenes BD. Para ello, los participantes realizaban, durante un registro de IRMf, el Test de Asociación Implícita (IAT, *implicit association task*), el cual permite medir la fuerza de las asociaciones automáticas entre conceptos. Los participantes debían clasificar una serie de palabras en una de dos opciones posibles, compuestas por una categoría *target* (Alcohol o Mamífero) y una categoría atributo (Positivo o Neutro). Además, las palabras podían presentarse como parte de ensayos compatibles, en los que la palabra presentada se asociaba a la opción Alcohol + Positivo (p. ej., whiskey + feliz) o a la opción Mamífero + Neutro, y ensayos incompatibles en los que las palabras debían clasificarse en la opción Mamífero + Positivo o Alcohol + Neutro (p. ej., whiskey + inmóvil). De este modo, se esperaba que los participantes respondiesen de forma más rápida ante conceptos implícitamente asociados en la red semántica del participante. A nivel conductual, los BDs presentaban asociaciones implícitas positivas hacia el alcohol más fuertes que las presentadas por el grupo control, mientras que el análisis de la actividad BOLD reveló una menor activación, en el grupo BD, en la COF izquierda durante los dos tipos de ensayos. Es más, mientras que los BDs presentaban una mayor activación en el putamen izquierdo y en la ínsula derecha durante los ensayos compatibles (vs. incompatibles), los controles no presentaron diferencias en la respuesta neural asociada al tipo de ensayo. Esta mayor activación de la ínsula durante los ensayos de asociación Alcohol + Positivo fue interpretada por los autores como parte de una respuesta de *craving* ante la exposición a palabras relacionadas con el alcohol, en línea con trabajos previos que han destacado el papel de la ínsula en procesos interoceptivos asociados al consumo de sustancias (Naqvi & Bechara, 2009).

Asimismo, **Brumback et al. (2015)** examinaron las diferencias en la actividad BOLD asociada al procesamiento de estímulos alcohólicos entre un grupo de adolescentes BDs y un grupo de No-BDs, antes y después de un mes de abstinencia monitorizada. Los participantes debían clasificar una serie de imágenes de bebidas con y sin contenido alcohólico en tres posibles categorías: apetecible, no apetecible o neutras. Los resultados mostraron que, en la evaluación previa al período de abstinencia, los BDs calificaban como apetecibles una

cantidad significativamente mayor de imágenes alcohólicas que los No-BDs. A su vez, se observaron, en el grupo BD (vs. No-BDs), mayores niveles de actividad en el estriado dorsal y en el CCA, así como en el cerebelo y el giro parahipocampal izquierdo, ante la presentación de imágenes relacionadas con el alcohol. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la evaluación realizada después del período de abstinencia. Esta ausencia de diferencias en la reactividad neural a la exposición a estímulos alcohólicos tras un mes de abstinencia ha sido interpretada como un patrón de recuperación de las anomalías previamente originadas por el BD.

1.5.2.5. Otros procesos

Más allá de la evaluación de los procesos anteriormente descritos, distintos trabajos han explorado la asociación entre el BD y potenciales alteraciones en el *aprendizaje verbal* o en el *procesamiento emocional*.

En este sentido, **Schweinsburg, McQueeny, Nagel, Eyler y Tapert (2010)** evaluaron la actividad BOLD durante la realización de una tarea de codificación de pares de palabras en una muestra con adolescentes con un patrón de consumo intensivo de alcohol. Los resultados de IRMf mostraron una actividad reducida, en los BDs (vs. controles), en un conjunto de regiones del córtex occipital y en el giro parahipocampal y el precuneus, así como una actividad incrementada en regiones frontoparietales como el GFS, el LPI o el giro cingulado, en ausencia de diferencias conductuales. Según la interpretación de los autores, estos hallazgos podrían reflejar la activación de sistemas de memoria alternativos (sistemas frontales), así como un mayor esfuerzo (neural), que actuaría como un mecanismo compensatorio frente a la menor actividad observada en regiones habitualmente asociadas a la codificación de pares de palabras.

Por último, dos trabajos han explorado las bases neurales del *procesamiento emocional* de estímulos auditivos y de expresiones faciales en adolescentes y jóvenes BD.

Maurage, Bestelmeyer, Rouger, Charest y Belin (2013) seleccionaron a una muestra estudiantes universitarios, clasificados como BDs y No-BDs, con el objetivo de evaluar posibles anomalías en

el procesamiento de emociones expresadas oralmente en relación con el consumo de alcohol. Los resultados conductuales revelaron que los BDs presentaban una menor proporción de aciertos en el proceso de categorización emocional de los estímulos (voz enfadada o voz temerosa). Además, se observó que los BDs, comparados con los No-BDs, presentaban una menor respuesta neural en el GTS junto con una mayor actividad neural en el GFM derecho. Finalmente, análisis de correlación para el conjunto de la muestra revelaron la presencia de una asociación positiva entre la actividad del GTS y mejores niveles de ejecución conductual (menor número de errores). Los autores postularon que las anomalías observadas reflejan la presencia de un mecanismo compensatorio (reclutamiento de áreas corticales alternativas [GFM]) que podría atenuar los déficits observados en regiones temporales [GTS]).

Posteriormente, **Whelan et al. (2014)**, en un estudio previamente descrito en apartados previos, evaluaron la actividad BOLD en un grupo de BDs adolescentes, durante la realización de una tarea de procesamiento de caras con expresiones emocionales (enfado). Los resultados obtenidos mostraron que los BDs presentaban un incremento de la respuesta neural en la CPFvm, a la vez que una disminución de la respuesta en el GFI izquierdo.

En resumen, los estudios basados en el registro de IRMf durante la ejecución de diferentes tareas han señalado que existen anomalías en la respuesta neural asociada a todos los procesos evaluados.

De forma general, la mayoría de los trabajos han informado de anomalías en regiones frontales, así como en regiones subcorticales, especialmente en los estudios centrados en procesos motivacionales (p. ej., NAcc, caudado dorsal, putamen o amígdala). No obstante, pese a que el patrón más observado ha sido el de una mayor actividad BOLD o el reclutamiento de áreas adicionales en los BDs, en comparación con los No-BDs, algunos artículos han informado de una menor respuesta neural. Estas discrepancias en la dirección de las anomalías podrían deberse a diferencias en los procesos neuromadurativos y en la vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos de las diferentes regiones del cerebro.

Asimismo, la mayoría de los trabajos no han observado diferencias conductuales entre los grupos, aunque sí se ha señalado la presencia de un menor rendimiento en los BDs en procesos como la toma de decisiones (Worbe et al., 2014; Xiao et al., 2013) o en el procesamiento de emocional (Maurage et al., 2013).

Por otra parte, cabe destacar que algunos estudios longitudinales han señalado la presencia de anomalías previas al inicio del consumo de alcohol. Estas diferencias parecen estar caracterizadas por una menor respuesta neural durante la realización de tareas en aquellos adolescentes que posteriormente transitan a un patrón BD, en comparación con los adolescentes que mantienen niveles de consumo más reducidos (Jones et al., 2016; Wetherill et al., 2013). No obstante, debe tenerse en cuenta que un tercer estudio no ha observado diferencias previas al consumo (Cservenka et al., 2015), por lo que son necesarias nuevas investigaciones que traten de esclarecer la posible naturaleza de las alteraciones observadas. En este sentido, una cuestión que resulta especialmente interesante es determinar si las anomalías previas pueden asociarse de forma específica a algunos procesos cognitivos o si, por el contrario, constituyen un patrón de respuesta generalizado que situaría a determinados adolescentes en una posición de vulnerabilidad.

Por último, la escasa evidencia publicada parece apuntar a un efecto específico del alcohol sobre el cerebro adolescente en función del sexo de los consumidores. Estas diferencias de género, tal y como se ha mencionado en apartados previos, no se limitan a diferencias en la actividad BOLD, sino que están presentes en el nivel de ejecución de diferentes tareas neuropsicológicas, en la actividad electrofisiológica durante tareas de control inhibitorio, así como en la morfometría del cerebro (para una revisión, véase Wilsnack, Wilsnack, Gmel, & Kantor, 2018).

1.5.3. Estudios de conectividad funcional en estado de reposo

Pese al auge experimentado en la publicación de estudios de conectividad funcional en RS, mediante IRMf, las investigaciones acerca del BD son todavía escasas, con tan sólo 5 trabajos publicados

hasta la fecha que hayan evaluado las posibles anomalías en la conectividad funcional asociadas a este patrón de consumo en jóvenes o adolescentes.

El primero de estos trabajos, realizado por **Morris et al. (2016)**, evaluó las bases neurales de la impulsividad en un grupo de BDs, un grupo de pacientes con AUD y dos grupos control, uno equiparado con las características demográficas de los AUD y el otro con las de BDs. Para ello se definieron como ROIs áreas del circuito fronto-estriado de control de respuestas, tales como el núcleo subtalámico (NST), el área motora suplementaria y pre-suplementaria, el putamen dorsal y el estriado ventral. Los resultados obtenidos señalaron la presencia de anomalías en la conectividad del NST tanto para el grupo de AUD como para el grupo BD. En ambos grupos, se observó una conectividad reducida del NST con la corteza subgenual del giro cingulado y con el estriado ventral, en comparación con sus respectivos controles. Además, un análisis de correlación que incluyó al grupo BD y sus controles reveló que la conectividad entre el NST y la corteza subgenual estaba correlacionada de forma negativa con las puntuaciones obtenidas en el AUDIT. Estos hallazgos sugieren que el BD tiene un impacto negativo sobre la conectividad del NST con el resto del cerebro, algo que podría estar relacionado con las anomalías previamente observadas en tareas de control inhibitorio.

Más recientemente, **Crane, Gorka, Luan Phan y Childs (2018)** examinaron la relación entre la conectividad de la amígdala con la COF, rasgos de personalidad externalizantes (p. ej., extraversión, búsqueda de sensaciones) y el nivel de consumo de alcohol. Para la realización de este estudio se seleccionó a un grupo de voluntarios con diferentes rangos de consumo de alcohol (aunque todos ellos habían experimentado, al menos, un episodio de BD durante el último mes). Los resultados revelaron que el BD estaba asociado con anomalías en la conectividad funcional en RS de la amígdala con la COF. En concreto, se observó que una menor conectividad entre la amígdala derecha y la COF estaba relacionada con un mayor nivel de extraversión y con un mayor consumo semanal de alcohol. Además, análisis de mediación posteriores informaron que la conectividad entre la amígdala y la COF modulaba la relación entre el rasgo de

extraversión y el consumo semanal de alcohol. Estos resultados son consistentes con hallazgos de estudios previos con adolescentes con un consumo moderado de alcohol, que señalan la relación entre una conectividad reducida de la amígdala con regiones prefrontales y el consumo de esta sustancia (Peters, Jolles, van Duijvenvoorde, Crone, & Peper, 2015; Peters, Peper, van Duijvenvoorde, Braams, & Crone, 2017).

En otro estudio combinando medidas de IRMf durante la realización de una tarea *Stop Signal* (resultados descritos anteriormente) y en RS, **Herman et al. (2018)** informaron de la presencia de anomalías en regiones asociadas a procesos atencionales de carácter automático (*bottom-up*) en una muestra de jóvenes con diferentes niveles de BD. Específicamente, este patrón de consumo estaba asociado con una menor conectividad entre el giro supramarginal derecho y regiones como el polo frontal, el GFS, la ínsula, la corteza opercular o el giro fusiforme, entre otras. Además, informaron de una correlación negativa entre la conectividad de estas regiones y la puntuación en una escala de consumo de alcohol, asociada al patrón BD (*binge score*). Estos resultados sugieren, según los autores, que parte de las anomalías ligadas a procesos de control cognitivo observadas en BDs podrían estar relacionadas con la presencia de alteraciones en procesos atencionales a nivel basal, más que a dificultades en la propia inhibición de respuesta.

Arienzo, Happer, Molnar, Alderson-Myers y Marinkovic (2019) examinaron la conectividad funcional en RS en un grupo de jóvenes, clasificados como BDs o LDs en una serie de regiones definidas a partir de investigaciones en pacientes con AUD. Las comparaciones entre los grupos revelaron que los BDs presentaban una mayor conectividad entre regiones implicadas en el procesamiento de recompensas (NAcc y caudado) y la CCA y COF, así como una menor conectividad del CFI, una región clave en procesos de control cognitivo, con el hipocampo izquierdo. Además, mediante análisis de correlación, se observó que la conectividad del NAcc y el caudado con la CCA y la COF estaba relacionada, de forma positiva, con variables de consumo de alcohol (p. ej., el número de episodios de BD en los últimos 6 meses y las puntuaciones del AUDIT), mientras que la

conectividad del CFI con el hipocampo estaba asociada, de forma negativa, con dichas variables de consumo. La mayor conectividad observada entre regiones asociadas al procesamiento de recompensas (NAcc, caudado) y regiones involucradas en la detección y evaluación de estímulos salientes (COF, CCA) es consistente con los hallazgos de estudios con pacientes AUD (Müller-Oehring et al., 2015; Zhu et al., 2015). Estos resultados se interpretaron como una potencial disregulación del circuito de recompensa que situaría a los jóvenes BD en una posición de vulnerabilidad para transitar de un consumo impulsivo a un consumo patológico. Por su parte, la menor conectividad entre el CFI y el hipocampo se interpretó como una mayor dificultad para inhibir pensamientos y recuerdos no deseados o asociados al consumo de alcohol.

Por último, **Sousa et al. (2019)**, a partir de las anomalías observadas en la densidad de la SG del GFM (Sousa et al., 2017), exploraron la conectividad funcional y estructural de regiones frontoparietales asociadas a procesos de control ejecutivo (red de control ejecutivo) en un grupo de jóvenes con y sin un patrón de consumo BD. Los autores informaron de una mayor conectividad del GFM izquierdo en RS en los BDs (vs. CN), así como de una correlación positiva entre la conectividad funcional de esta región y la frecuencia de episodios de BD en el último mes. Estos hallazgos refuerzan las evidencias previas acerca de la presencia de alteraciones en el GFM de jóvenes BD, tanto a nivel estructural (Doallo et al., 2014; Sousa et al., 2017), como durante la realización de tareas de control inhibitorio (p. ej., Wetherill et al., 2013); destacan, así la posible vulnerabilidad de las regiones prefrontales, aún en desarrollo, a los efectos de un patrón de consumo intensivo.

En conjunto, los estudios que han examinado los patrones de conectividad funcional en estado de reposo en jóvenes BD tienden a reflejar una menor conectividad funcional en regiones, tanto corticales como subcorticales, asociadas a diferentes procesos cognitivos (Arienzo et al., 2019; Crane et al., 2018; Herman et al., 2018; Morris et al., 2016). Sin embargo, se ha informado también de una mayor conectividad del GFM y de regiones del estriado relacionadas con el procesamiento de recompensas (Arienzo et al., 2019; Sousa et al.,

2019). No obstante, la evidencia disponible es todavía limitada, algo que dificulta la obtención de una visión global de la posible influencia que el BD podría ejercer sobre la actividad espontánea del cerebro en RS.

1.6. CUESTIONES ABIERTAS

Durante los últimos años ha tenido lugar un importante incremento en el número de publicaciones centradas en evaluar las anomalías neurocognitivas asociadas al patrón BD. Tal y como se ha revisado en apartados anteriores, esta forma de consumo, altamente prevalente entre jóvenes y adolescentes, se encuentra asociada con anomalías en la estructura cerebral y el funcionamiento neurocognitivo. Sin embargo, todavía existen una serie de cuestiones sin resolver que dificultan la comprensión de la relación entre el desarrollo del cerebro y el BD. La selección de muestras con comorbilidad psiquiátrica, con consumo elevado de otras sustancias psicoactivas, así como la ausencia de control sobre variables como la vulnerabilidad genética al alcoholismo, plantean dudas acerca de si los resultados observados pueden deberse al patrón BD o si pueden ser explicados por otros factores. En esta línea, la escasez de estudios longitudinales dificulta el establecimiento de relaciones causa-efecto entre el BD y las anomalías informadas. Además, diversos estudios han señalado la necesidad de explorar las posibles diferencias en las anomalías asociadas al BD en función del sexo de los consumidores.

Más allá de estas cuestiones, han surgido nuevos interrogantes acerca de la asociación entre el BD y la presencia de anomalías neurocognitivas, así como el papel de este patrón de consumo como una nueva forma de incorporación al desarrollo de trastornos por uso de alcohol. Uno de ellos es la interacción entre dos procesos clave para la regulación de la conducta humana – el control inhibitorio y la atribución de saliencia motivacional –, especialmente en lo referido a la toma de decisiones en relación con el consumo de sustancias psicoactivas. En este sentido, modelos neurocientíficos han propuesto que conforme se pasa de un consumo recreativo a uno compulsivo, tiene lugar un desequilibrio en estas funciones que conduce a un menor control inhibitorio y una mayor atribución de saliencia a los estímulos

relacionados con la sustancia de consumo (Goldstein & Volkow, 2002, 2011; Wiers et al., 2007). Considerando que el BD es la forma de consumo más prevalente entre jóvenes y adolescentes y, por tanto, puede suponer la puerta de entrada al desarrollo de AUDs, resulta especialmente pertinente examinar los posibles desequilibrios presentes entre estos dos sistemas en población con un patrón BD.

Otra de las cuestiones por resolver, ligada al desarrollo de nuevas aproximaciones metodológicas, es, sin lugar a duda, la caracterización de los patrones de conectividad funcional en RS en jóvenes BD. En este sentido, los efectos neurotóxicos del alcohol influyen sobre el funcionamiento del cerebro a múltiples niveles, incluyendo los mecanismos que regulan la actividad basal de este y la forma en que diferentes estructuras del cerebro se relacionan entre sí. Así, el estudio de la conectividad funcional promete aportar información clave para comprender los efectos de este patrón de consumo sobre la organización intrínseca de un cerebro aún en desarrollo.

1.6.1. Interacción entre procesos de control cognitivo y procesos motivacionales

El control inhibitorio, previamente definido como la capacidad de detener o controlar respuestas inadecuadas, es una habilidad clave para la adecuación de las conductas al medio y, por tanto, juega un papel fundamental en los procesos de auto-regulación del consumo de alcohol. Tal y como se ha mencionado anteriormente, investigaciones previas han destacado la importancia de este proceso cognitivo en el desarrollo de trastornos por abuso de sustancias (Goldstein & Volkow, 2002, 2011). En esta línea, algunos trabajos han señalado que la presencia de anomalías en la inhibición de respuesta pueden predecir el inicio del consumo de alcohol (Norman et al., 2011) y están asociadas con mayores niveles de consumo (Henges & Marczinski, 2012). Debe tenerse en consideración, además, que el control inhibitorio es una función en desarrollo durante la adolescencia, algo que se ha relacionado con las conductas de riesgo observadas durante esta etapa del ciclo vital, entre las que destacan el inicio del consumo de sustancias (Steinberg, 2008). Más allá de la relativa inmadurez en los procesos de

control cognitivo, durante la adolescencia se producen importantes cambios en los sistemas que soportan los procesos de atribución de valor de los estímulos, así como en el procesamiento de recompensas (van Duijvenvoorde, Peters, et al., 2016). Estas diferencias en la reactividad ante estímulos motivacionales, unidas a una menor capacidad de control inhibitorio, conducen a que los adolescentes tomen decisiones más arriesgadas, especialmente en contextos donde está presente la posibilidad de obtener una recompensa (para un meta-análisis, véase Defoe et al., 2015).

Asimismo, tal y como se ha mencionado anteriormente, la transición de un consumo recreativo a uno de carácter patológico vendría marcada por la interacción entre los sistemas de control inhibitorio y los sistemas de atribución de saliencia de los estímulos motivacionales. Concretamente, un ciclo continuado de intoxicaciones y retiradas de la sustancia produciría un progresivo incremento del valor motivacional de los estímulos asociados a la sustancia de consumo, junto con un deterioro de la capacidad de inhibición de respuesta (Goldstein & Volkow, 2002, 2011). Este proceso cobra especial importancia en el caso de jóvenes y adolescentes, en los que su cerebro, aún en desarrollo, presenta un desequilibrio entre estas dos funciones.

Teniendo en cuenta este posible desequilibrio, Lannoy, Billieux y Maurage (2014) han señalado la necesidad de explorar las anomalías asociadas al BD en adolescentes. Este planteamiento ha sido considerado en trabajos psicofisiológicos (Kreusch et al., 2014; Lannoy, Dormal, et al., 2018; Watson et al., 2016) y neuropsicológicos (Czapla et al., 2015; Kreusch et al., 2013; Lannoy, Maurage, et al., 2018). Sin embargo, el número de estudios que han abordado esta cuestión, mediante IRMf, es escaso. Si bien existe evidencia acerca de la presencia de anomalías en el control inhibitorio (Wetherill et al., 2013; Whelan et al., 2014) y en la reactividad ante estímulos alcohólicos (Ames, Grenard, et al., 2014; Brumback et al., 2015), de forma independiente, la interacción entre estos dos procesos ha sido escasamente considerada. Es más, hasta la fecha se ha identificado únicamente un trabajo que haya tratado de evaluar dicha interacción mediante IRMf (Ames, Wong, et al., 2014). El reducido número de

publicaciones que han abordado esta cuestión hace necesario una mejor caracterización de los mecanismos neurales que median la inhibición de respuesta ante estímulos con contenido alcohólico en jóvenes BD.

1.6.2. Caracterización de la conectividad funcional en reposo en jóvenes con un patrón BD

Los importantes avances experimentados en el estudio de la conectividad funcional en RS durante los últimos años, han permitido avanzar considerablemente en nuestro conocimiento de la organización funcional del cerebro, no sólo durante el desarrollo (Fair et al., 2009; Power et al., 2010; Vogel et al., 2010) y el funcionamiento normativo (Damoiseaux et al., 2006; Fox et al., 2005; Thomas Yeo et al., 2011), sino también en diferentes procesos patológicos. De forma específica al consumo de alcohol, estudios recientes han empezado a aportar información acerca de sus efectos sobre la conectividad funcional en poblaciones con diferentes patrones de consumo, incluyendo: i) pacientes con AUD; ii) bebedores sociales y de riesgo; iii) adolescentes con un consumo moderado de alcohol; y iv) jóvenes BD.

En los trabajos realizados con pacientes con AUD se ha informado de la presencia de alteraciones en la conectividad funcional de regiones del cerebro implicadas en una amplia variedad de funciones, incluyendo áreas sensoriomotoras (Müller-Oehring et al., 2015), estructuras asociadas a procesos atencionales y de control cognitivo (p. ej., CPFdl) (Galandra et al., 2019; Müller-Oehring et al., 2015; Yaqi Wang, Zhao, Nie, Liu, & Chen, 2018; Weiland et al., 2014; Zhu et al., 2015), regiones implicadas en la detección y procesamiento de estímulos salientes (p. ej., CCA e ínsula) (Galandra et al., 2019; Müller-Oehring et al., 2015; Zhu et al., 2015), estructuras relacionadas con el procesamiento de recompensas (p. ej., NAcc) (Camchong, Stenger, & Fein, 2013; Müller-Oehring et al., 2015), así como regiones de la DMN, especialmente en el CCP (Chanraud et al., 2011; Müller-Oehring et al., 2015; Zhu et al., 2015).

Por otra parte, las investigaciones que seleccionaron muestras con diferentes rangos de consumo, incluyendo bebedores de riesgo, bebedores sociales y adolescentes con un consumo moderado de

alcohol, han informado de una conectividad reducida entre diferentes regiones del cerebro (Hu et al., 2018; Peters et al., 2015, 2017; Vergara, Liu, Claus, Hutchison, & Calhoun, 2017). Así, en un grupo de bebedores de riesgo, Vergara et al. (2017) informaron de una menor conectividad entre la ínsula y áreas visuales. Por su parte, se ha documentado una menor conectividad de la amígdala con regiones frontales en bebedores sociales (Amígdala – CCA) (Hu et al., 2018), así como en jóvenes y adolescentes (12-25 años) con un consumo moderado de alcohol (Amígdala – COF) (Peters et al., 2015). Sumado a esto, un estudio de seguimiento de esta misma muestra, publicado dos años más tarde, reveló que la conectividad entre la amígdala y la COF predecía los niveles de consumo de alcohol de los participantes (Peters et al., 2017).

En cuanto a los estudios con jóvenes y adolescentes con un patrón de consumo BD, tal y como se ha descrito anteriormente, se ha obtenido también evidencia de la presencia de anomalías en la conectividad funcional en RS. Estos trabajos han informado de una mayor conectividad funcional en la red de control ejecutivo (Sousa et al., 2019) y entre regiones relacionadas con el procesamiento de recompensas (NAcc y caudado) y regiones involucradas en la detección y evaluación de estímulos salientes (CCA, COF) (Arienzo et al., 2019), así como una menor conectividad entre regiones relacionadas con procesos atencionales (Herman et al., 2018), con el control de respuestas motoras (Morris et al., 2016), y con el procesamiento emocional y motivacional (Crane et al., 2018).

Pese a estos trabajos pioneros, los estudios publicados son todavía escasos y la evidencia disponible abarca, únicamente, a un pequeño conjunto de regiones. Además, existen muchas áreas cerebrales en las que se ha documentado la presencia de anomalías en la conectividad funcional en RS en pacientes con AUD, así como anomalías en estudios de IRM estructural y/o funcional basada en tarea en jóvenes BD, que no han sido evaluadas en RS. Así, por ejemplo, ningún estudio ha evaluado, mediante IRMf, la conectividad funcional de regiones asociadas a la DMN en jóvenes BD. Si bien, cabe citar en este punto un estudio mediante MEG y DTI en el que se informó de una mayor conectividad funcional entre regiones de la DMN en un grupo de

jóvenes BD (Correas et al., 2016). Estos resultados resaltan la necesidad de extender el conocimiento actual sobre el funcionamiento de la DMN en adolescentes y jóvenes con este patrón de consumo.

Por otra parte, debe destacarse la escasez de estudios centrados en la evaluación de regiones asociadas a procesos de control cognitivo, teniendo en cuenta la amplia evidencia de anomalías asociadas a estos procesos, tanto a nivel neuropsicológico (para una revisión, Carbia, López-Caneda, Corral, & Cadaveira, 2018), como desde estudios de IRM estructural (Doallo et al., 2014; Sousa et al., 2017) y funcional (p. ej., Ames, Wong, et al., 2014; Cohen-Gilbert et al., 2017; Jones et al., 2016; Wetherill et al., 2013; Whelan et al., 2014). De forma similar a lo anterior, la evidencia previa derivada de estudios de neuroimagen estructural (Howell et al., 2013; Whelan et al., 2014) y funcional (Crane et al., 2017; Cservenka et al., 2015; Whelan et al., 2014), señala la necesidad de evaluar, con más detalle, la conectividad de regiones implicadas en el procesamiento de recompensas en jóvenes con un patrón de consumo BD.

En definitiva, parece evidente, a la luz de los primeros resultados aportados por estudios publicados con jóvenes con un patrón BD, que existe una asociación entre el consumo intensivo de alcohol y la presencia de anomalías en la conectividad funcional en RS de diferentes regiones del cerebro. Sin embargo, el limitado número de estudios publicados con esta población hace necesario ampliar la evidencia disponible antes de poder establecer conclusiones acerca de dicha relación.



2. OBJETIVOS

A lo largo de los apartados previos se han trazado las características definitorias del BD como patrón de consumo, así como sus consecuencias sobre la salud de los jóvenes y adolescentes. Tal y como apuntaron inicialmente los estudios con modelos animales, resultan especialmente relevantes las anomalías, en un cerebro aún en desarrollo, asociadas a este patrón de consumo. La adolescencia y la juventud se caracterizan, en términos de desarrollo cerebral, por la maduración de funciones cognitivas tales como el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva, la toma de decisiones o la planificación a medio/largo plazo, así como por el refinamiento de los procesos de auto-regulación afectiva. Estos cambios neuromadurativos sitúan al cerebro adolescente en una situación de mayor susceptibilidad a los efectos del BD, el patrón de consumo más extendido en esta franja de edades y que parece ser, a su vez, más perjudicial que el consumo regular de alcohol.

En este sentido, los estudios con humanos han aportado evidencia con distintas técnicas (neuropsicológicas, psicofisiológicas y de neuroimagen) acerca de la presencia de anomalías relacionadas con el consumo de alcohol en el cerebro adolescente; especialmente, en estructuras cerebrales con una maduración más tardía y en los procesos que estas sustentan (memoria de trabajo, control inhibitorio, toma de decisiones). Sin embargo, aún estamos lejos de comprender en profundidad los posibles efectos del BD sobre el cerebro.

Con el objetivo de responder algunas de las preguntas que continúan sin respuesta, nuestro grupo investigación está realizando un proyecto que pretende caracterizar, desde distintas aproximaciones metodológicas (epidemiológica, neuropsicológica, psicofisiológica y neuroimagen), las consecuencias del mantenimiento, abandono y/o incorporación a esta forma de consumo de alcohol, a lo largo de tres años, en un grupo de estudiantes universitarios. La presente tesis se enmarca en este proyecto con el objetivo general de identificar posibles anomalías en la actividad neural, durante la realización de tareas cognitivas o en estado de reposo, asociadas al BD. En esta tesis se

presentan los resultados de IRMf obtenidos en la primera evaluación, de un seguimiento a tres años, de un grupo de estudiantes de primer curso de grado universitario.

En base a lo expuesto, se establecieron los siguientes objetivos específicos abordados en dos estudios:

- i. Determinar si el BD se asocia a anomalías en la actividad cerebral, evaluada mediante IRMf, durante la realización de una tarea de inhibición de respuesta (Estudio I).
- ii. Evaluar el potencial efecto modulador del contenido alcohólico (saliencia motivacional) de los estímulos sobre la inhibición de respuesta y las posibles anomalías asociadas al BD (Estudio I).
- iii. Examinar si existen anomalías asociadas al BD en la conectividad funcional de regiones clave para el control inhibitorio, durante la ejecución de una tarea de inhibición de respuesta (Estudio I).
- iv. Determinar si el patrón de consumo BD se asocia a anomalías en la conectividad funcional en estado de reposo (Estudio II).

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. MUESTRA

Los datos presentados en esta tesis forman parte del proyecto de investigación “Consumo Intensivo de Alcohol: Caracterización de una nueva trayectoria hacia el alcoholismo”, cofinanciado por el Plan Nacional sobre Drogas y el Ministerio de Economía y Competitividad, cuyo objetivo fundamental es tratar de profundizar en los efectos del BD como una nueva forma de incorporación a una trayectoria de alcoholismo en jóvenes y adolescentes. Con el fin de alcanzar los objetivos planteados en el proyecto se obtuvo, mediante la aplicación en las aulas de un cuestionario sobre hábitos de consumo de alcohol que incluía la versión adaptada a población gallega del AUDIT (Varela, Braña, Real, & Rial, 2005) (ver apartado 3.3; Anexo II), una muestra de 2998 estudiantes universitarios de primer curso de grado de la Universidade de Santiago de Compostela (USC). En este punto se realizó una preselección de los participantes en base a: i) haber nacido en el año 1998; ii) sus puntuaciones en el AUDIT; y iii) la ausencia de consumo de otras drogas (excepto tabaco y cannabis).

Entre los participantes que cumplían estos criterios, se contactó con aquellos que manifestaron su interés en seguir participando en el estudio para la realización de una entrevista personal. Durante el transcurso de esta entrevista se exploró la historia médica y psicopatológica, tanto personal como familiar, de los participantes y se les solicitó que cumplimentasen una serie de cuestionarios referidos al consumo de alcohol y otras sustancias, con el objetivo de garantizar que no se incurría en ninguno de los criterios de exclusión (ver Tabla 3.1). De los 2998 cuestionarios cumplimentados, realizaron la entrevista 516 participantes, con el fin de valorar su posible participación en las diferentes evaluaciones que conforman el proyecto en el que se enmarca esta tesis (Figura 3.1).

Los participantes fueron clasificados como consumidores intensivos de alcohol o controles en función de sus patrones de consumo. El patrón BD se definió como el consumo de al menos 7 (5

en mujeres) unidades de bebida estándar (UBE) en una única ocasión, como mínimo una vez al mes, durante los últimos 6 meses. El consumo de 7 o 5 UBEs suponen una ingesta aproximada de 70/50 grs de alcohol y se corresponde con los umbrales de consumo que establece la NIAAA en su definición de episodio de consumo intensivo (NIAAA, 2004). En el grupo control se incluyeron aquellos participantes que no alcanzaban los criterios de consumo del grupo BD. Tal y como se indicó en los criterios de exclusión (ver Tabla 3.1), estaba permitido el consumo esporádico de cannabis, siempre y cuando no excediese el consumo de 1 porro en 24h y fuese menor a 1 porro a la semana durante los últimos 3 meses.

Tabla 3.1. Criterios de exclusión contemplados en la selección de la muestra

| |
|---|
| Puntuaciones en el AUDIT mayores a 20 |
| Historia personal de trastornos neurológicos o daño cerebral |
| Historia personal de trastornos psicopatológicos (ejes I y II) según criterios DSM-IV-TR (diagnosticado por un psicólogo/psiquiatra) o puntuaciones superiores al percentil 90 en el GSI, o en al menos dos dimensiones sintomáticas del SCL-90-R de la tabla de población no clínica |
| Historia familiar de alcoholismo o abuso de otras sustancias (si informa de al menos 2 antecedentes en primer grado o 3 antecedentes en primer/segundo grado) |
| Historia familiar en primer grado de trastorno psicopatológico mayor diagnosticado (p. ej., esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno ciclotímico) |
| Patologías crónicas que afecten el funcionamiento neurocognitivo de forma relevante (p. ej., diabetes, hipotiroidismo, enfermedades hepáticas, etc.) |
| Discapacidades sensoriales o motoras no corregidas que limiten la realización de las pruebas |
| Consumo de drogas ilegales en los últimos 6 meses (excepto uso esporádico de cannabis) |
| Consumo regular de medicamentos con efectos psicoactivos (psicolépticos) |
| Contraindicaciones para la prueba de resonancia magnética (p. ej., implantes metálicos en el cuerpo) |

Una vez descartados aquellos participantes que no cumplían con los criterios exigidos (o que decidieron no continuar en el estudio), se

seleccionó una muestra de 95 participantes diestros (49 mujeres y 46 hombres) para la realización de la evaluación mediante IRM. De los 95 participantes, 10 tuvieron que ser excluidos por diversos motivos que se detallan en la Figura 3.1. Los 85 participantes restantes fueron clasificados como consumidores intensivos (BD, $n = 41$) o como controles (CN, $n = 44$) y formaron parte del estudio I (IRMf durante la realización de una tarea Go/NoGo) y del estudio II (IRMf en RS). En ambos casos, se excluyeron de los análisis a algunos participantes por problemas técnicos, por la presencia de movimiento excesivo durante la adquisición de la IRM, o debido a su ejecución conductual. El número de participantes incluidos en los análisis estadísticos, así como sus características sociodemográficas y de consumo, se detallará en el apartado de Material y Método correspondiente a cada uno de los estudios.

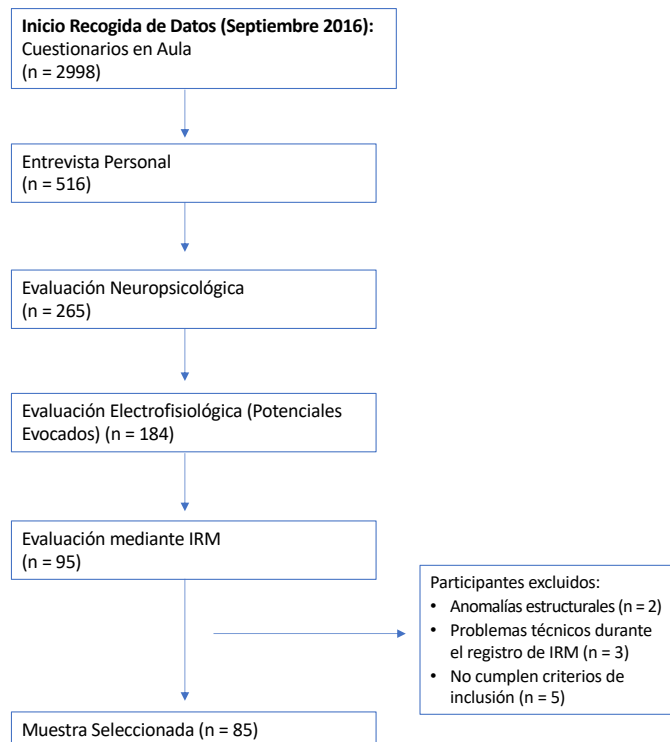


Figura 3.1. Diagrama de las fases de selección de la muestra.

3.2. MATERIAL

En esta sección se aporta una breve descripción de los instrumentos empleados para valorar la historia personal y el nivel de consumo de alcohol de los participantes, así como de las técnicas de neuroimagen utilizadas.

3.2.1. Cuestionarios e historia de consumo

Con el objetivo de obtener información acerca de los hábitos de consumo de alcohol y otras sustancias, así como de la historia médica (personal y familiar) de los participantes, se emplearon una serie de cuestionarios que se detallan a continuación.

Consumo de alcohol

El consumo de alcohol se evaluó mediante la administración del *Timeline Follow Back* (TLFB, Sobell & Sobell, 1995) en su versión validada para lengua española (MAPI Institute, 2013), así como el AUDIT (Saunders et al., 1993) en su versión adaptada a población gallega (Varela et al., 2005). El TLFB es un calendario de consumo autocompletado, de carácter retrospectivo, que se utilizó para evaluar el consumo de alcohol en los 180 días anteriores a la realización de la entrevista. Por su parte, el AUDIT es un cuestionario autoadministrado ideado como un método de cribado para detectar la presencia de hábitos de consumo de alcohol de riesgo en diferentes poblaciones. Este cuestionario está compuesto por 10 preguntas que permiten evaluar el patrón de consumo (incluyendo la práctica de episodios de BD), la presencia de síntomas de dependencia alcohólica y la historia de problemas relacionados con el consumo de alcohol. En la presente investigación se utilizó la puntuación en el AUDIT como forma de cribado para detectar patrones de consumo de riesgo, fijando como criterio de exclusión una puntuación mayor a 20.

Consumo de cannabis

Con el objetivo de asegurar que el consumo de cannabis no excedía los umbrales establecidos en los criterios de inclusión, se incluyó en el cuestionario aplicado en el aula, la versión adaptada a población española (Klempova et al., 2009) del *Cannabis Abuse Screening Test*

(CAST) (Legleye, Karila, Beck, & Reynaud, 2007). Este cuestionario autocumplimentado está compuesto por 6 ítems que posibilitan la detección de hábitos de consumo problemático de cannabis, durante el último año. A aquellos participantes que informaron de consumo de cannabis, se les realizaron una serie de preguntas acerca de sus hábitos de consumo durante la entrevista personal (*¿Cuántos días has consumido hachís o marihuana?: ¿En tu vida?, ¿En los últimos 12 meses?, ¿En los últimos 30 días?; ¿A qué edad probaste el cannabis?; ¿A qué edad comenzaste a consumir cannabis de forma regular?; ¿Cuál es la máxima cantidad de porros que has llegado a fumar en 24 horas?*). Además, todos aquellos participantes que informaron de más de un día de consumo durante el último año se les proporcionó la versión del TLFB (Sobell & Sobell, 1995) adaptada a cannabis, para obtener una medida cuantitativa de su nivel de consumo durante los últimos 90 días.

Psicopatología

Todos los participantes cumplieron el cuestionario *Symptom Checklist-90-R* (SCL-90-R) (Derogatis, 1983) en su versión validada para población española (González, De las Cuevas, Rodríguez, & Rodríguez, 2002). Este cuestionario autoadministrado está compuesto por un conjunto de 90 ítems que evalúan diferentes dimensiones sintomáticas, incluyendo: somatización, obsesión-compulsión, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo, así como un conjunto de síntomas misceláneos (ítems adicionales). Los sujetos deben responder, mediante una escala Likert de cuatro opciones, a cada uno de los 90 ítems en función de la intensidad experimentada para cada síntoma (de la ausencia total a la máxima intensidad). Además de las puntuaciones para cada una de estas dimensiones, este cuestionario permite obtener una serie de índices generales entre los que se encuentran: el Índice Global de Gravedad (*Global Severity Index*, GSI) (que se corresponde con una medida generalizada de la intensidad de malestar global), el Total de Síntomas Positivos (*Positive Symptoms Total*, PST) (cuantifica el número de síntomas) y el Índice de Distrés de Síntomas Positivos (*Positive Symptoms Distress Index*, PSDI) (evalúa la intensidad sintomática media). En el presente trabajo, se estableció como punto de

corte una puntuación superior al percentil 90 en el GSI, o en al menos dos de las dimensiones sintomáticas, de la tabla de población no clínica. Además, en los casos en los que fuese necesario recurrir a la tabla de población con disfunción psicosomática, se fijó como punto de corte una puntuación superior al percentil 80 para mujeres /70 para hombres en el GSI, o en al menos dos dimensiones sintomáticas.

3.2.2. Técnicas de neuroimagen

En esta tesis se presentan los hallazgos derivados de dos estudios de IRMf, basados en dos aproximaciones metodológicas diferenciadas: el análisis de la actividad cerebral durante la realización de una tarea cognitiva concreta, y el análisis de la actividad cerebral en estado de reposo (*resting-state*). A continuación, se presenta un breve resumen de los principios teóricos de la IRM y de la IRMf, con el objetivo de contextualizar la descripción de los análisis realizados, que se detallará en el apartado de Material y Método de los capítulos 4 y 5 de este trabajo.

3.2.2.1. Imagen por resonancia magnética

La IRM es una técnica no invasiva que permite, mediante el uso de campos magnéticos intensos (cuya unidad de medida es el Tesla), obtener imágenes de diferentes tipos de tejidos biológicos con una gran resolución espacial, posibilitando, de este modo, la caracterización detallada de las distintas estructuras cerebrales.

Esta técnica se basa en la física de la resonancia magnética nuclear (RMN) de los núcleos atómicos. En concreto, dada su elevada presencia en el cuerpo humano, la IRM implica a los átomos de hidrógeno presentes en las moléculas de agua de los diferentes tejidos corporales. El núcleo del átomo de hidrógeno se caracteriza por contener un único protón que se comporta como un pequeño imán giratorio al someterse a un potente campo magnético (propiedad denominada *espín*). En este sentido, en el momento en el que se sitúa a un organismo bajo la influencia del campo magnético estático del escáner de IRM, los protones de los tejidos se alinean con respecto a él, y, ese proceso de alineamiento se acompaña de un movimiento de precesión similar al de

una peonza (en otras palabras, rota en torno a su propio eje, a la vez que gira en torno a la dirección del eje del campo magnético del escáner) (Álvarez Linera, Ríos-Lago, Hernández, Bargalló, & Calvo Merino, 2007). La frecuencia de este movimiento de precesión se denomina *frecuencia de Larmor*. Si se envía una onda de radio a la *frecuencia de Larmor* de los protones, éstos absorben energía. Este proceso, conocido como *excitación*, resulta en una magnetización inclinada en el plano perpendicular al campo magnético principal. Una vez que cesa el pulso de radiofrecuencia, los protones que han absorbido energía se reorientan y emiten la energía de radiofrecuencia previamente absorbida (volviendo a su estado de equilibrio), durante un proceso denominado *relajación* (Álvarez Linera et al., 2007). Esta energía liberada durante el proceso de relajación es lo que constituye la señal en la IRM, medida por el escáner de RM para su transformación en imágenes.

El contraste de las imágenes de IRM viene dado, entre otros factores, por la concentración de átomos de hidrógeno y por dos constantes temporales que sirven para medir el proceso de relajación, T1 y T2. Concretamente, tras el cese del pulso de radiofrecuencia se incrementa la magnetización paralela al campo magnético con una constante de tiempo T1 (tiempo de relajación longitudinal), a la vez que decae la magnetización perpendicular al campo magnético con una constante T2 (tiempo de relajación transversal). La constante temporal T2 se denomina también “tiempo de relajación espín-espín” porque está relacionada con las interacciones entre el espín de un protón y los espines de los protones circundantes. Debido a la interacción espín-espín, los protones precesan a frecuencias ligeramente diferentes, dando lugar a una pérdida de coherencia o desfase que resulta en un decaimiento rápido de la magnetización transversal. Además de estas interacciones espín-espín, otro factor que contribuye al desfase es la inhomogeneidad del campo magnético externo y que, conjuntamente, provocan la aparición de un tiempo más breve que el T2 denominado T2 asterisco (T2*). T2* es la fuente primaria del efecto BOLD (*blood oxygenation level dependent*), como se describirá posteriormente.

Además, es necesario describir dos importantes parámetros que van a determinar, en parte, el tipo de imágenes obtenidas. En primer

lugar, se denomina como “tiempo de eco” (TE) el tiempo que transcurre entre el pulso de radiofrecuencia emitido y la adquisición de la señal. Por otra parte, el tiempo que transcurre entre dos pulsos de excitación sucesivos es denominado como “tiempo de repetición” (TR). Así en función de los TE y TR empleados es posible adquirir imágenes ponderadas en T1 (habitualmente orientadas a la anatomía) o imágenes ponderadas en T2 (más orientadas a la fisiopatología).

A modo de resumen, la obtención de la señal de IRM depende de un conjunto de pasos:

- Los protones de hidrógeno, al ser sometidos a un intenso campo magnético estático, se alinean respecto a dicho campo.
- La emisión de pulsos de radiofrecuencia a la *frecuencia de Larmor* cambia la orientación de los protones de hidrógeno.
- El cese de la emisión del pulso provoca que los protones retornen a su orientación inicial, liberando energía de radiofrecuencia.
- El escáner de IRM capta esta energía que posteriormente es transformada en las imágenes de resonancia.

Así, en función de la densidad de protones de hidrógeno de los diferentes tejidos que componen el cerebro (SG, SB, líquido cefalorraquídeo), de sus diferentes tasas de relajación y del TE y TR empleados, la IRM logra obtener imágenes con un alto contraste que permiten identificar la distribución espacial de los diferentes tejidos cerebrales.

Es necesario señalar, en este punto, que la unidad básica de la IRM se establece en unidades denominadas vóxeles. El vóxel es una unidad de volumen con tres dimensiones (x, y, z), cuyo tamaño determinará la resolución espacial de las imágenes de IRM. De este modo, las imágenes de resonancia se formarán teniendo en cuenta la posición y la señal proveniente de cada uno de los vóxeles (para una consulta en profundidad de los principios de la IRM ver, Álvarez Linera et al., 2007; Huettel, Song, & McCarthy, 2014).

3.2.2.2. Imagen por resonancia magnética funcional

La IRM, tal y como se ha descrito hasta el momento, nos proporciona imágenes estáticas del cerebro. No obstante, basándonos en los principios de la IRM también es posible estudiar algunos de los cambios neurofisiológicos a corto plazo asociados al funcionamiento cerebral. Así, la IRMf posibilita el registro de los cambios en el nivel de oxígeno en sangre, para obtener una medida indirecta de la actividad neural que tiene lugar en relación con uno o varios procesos cognitivos. Estos cambios pueden ser captados gracias al contraste dependiente del nivel de oxigenación en sangre o efecto BOLD (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990), una técnica que se basa en la susceptibilidad magnética de la hemoglobina (Hb). La Hb oxigenada (oxi-Hb) y la Hb desoxigenada (deoxi-Hb) tienen propiedades magnéticas diferentes; la oxi-Hb es diamagnética, mientras que la deoxi-Hb es paramagnética. La presencia de la deoxi-Hb, por tanto, altera el campo magnético local permitiendo una caída más rápida de la señal que acorta el T2*. Debido a esto, un incremento en la concentración de deoxi-Hb dará lugar a una caída más rápida de la señal y a una disminución de su intensidad, mientras que un decremento de deoxi-Hb causará una caída más lenta de la señal con el consecuente incremento en la intensidad. El T2* de una región concreta del cerebro estará determinado, por tanto, por la proporción entre oxi-Hb y deoxi-Hb. De esta forma, el incremento del flujo sanguíneo con alta concentración de sangre oxigenada en una determinada región, asociada a la activación neural, dará lugar a un aumento relativo de T2* y a un incremento de la intensidad de la señal. Este cambio en la señal de IRM provocado por la actividad neural se conoce con el nombre de respuesta hemodinámica (*hemodynamic response*, HDR) (Álvarez Linera et al., 2007). La respuesta BOLD mide por lo tanto cambios en la cantidad total de deoxi-Hb en un vóxel a lo largo del tiempo. En este sentido, el curso temporal de la HDR se caracteriza por una disminución inicial de la señal (1 o 2 segundos), habitualmente atribuida a un incremento transitorio de deoxi-Hb, seguida de un incremento del flujo de sangre oxigenada (producto de las demandas metabólicas) que eleva la concentración de oxi-Hb. Debido a que este incremento de oxígeno en sangre excede las demandas neuronales, tiene lugar una reducción de la cantidad de

deoxi-Hb en esa región determinada. Estos cambios en la proporción de oxi-Hb y deoxi-Hb conducen a un incremento de la señal sobre la línea base que alcanza su valor máximo en torno a los 5 segundos tras la presentación del estímulo. En caso de que la actividad neural se prolongue a lo largo de un bloque experimental, el valor máximo puede extenderse, en forma de meseta, durante la duración del bloque. Finalmente, una vez cesa la actividad neural asociada al estímulo experimental, la amplitud de la señal disminuye hasta niveles inferiores a la línea base para, progresivamente, regresar a niveles normales (Huettel et al., 2014).

Anteriormente se definió el vóxel como la unidad básica de las imágenes de IRM. Esta medida de volumen (3D), además de tener asociada una localización espacial, se mide a lo largo del tiempo para dar lugar a series temporales que permiten representar los cambios en la intensidad de la señal a lo largo del tiempo. Habitualmente, los diseños experimentales empleados para el análisis de la actividad BOLD durante la realización de tareas se basan en la comparación de la señal BOLD durante la condición de respuesta asociada a la tarea que se esté realizando con la condición de línea base o de control, con el objetivo de identificar las regiones del cerebro con una actividad diferencial entre las condiciones experimentales.

A modo de resumen, se puede afirmar que la medida que permite evaluar la IRMf es la respuesta hemodinámica del cerebro, a partir de los cambios en la intensidad de señal asociados a las propiedades magnéticas de la Hb. Así, en función del momento en que se hayan registrado las imágenes, es posible obtener distintas medidas de la actividad metabólica cerebral durante el curso de una tarea cognitiva. Por último, examinando las diferencias en la señal asociada a cada uno de los vóxeles registrados durante distintas condiciones experimentales nos proporcionará información acerca de las diferentes regiones del cerebro implicadas en una determinada tarea cognitiva (para una consulta en profundidad de los principios de IRMf ver, Álvarez Linera et al., 2007; Huettel et al., 2014).

3.2.2.3. Imagen por resonancia magnética funcional en estado de reposo (*resting-state*)

El estudio de la actividad cerebral en reposo se basa en el análisis de las fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia de la señal BOLD en ausencia de demandas cognitivas específicas (Proal, Alvarez-Segura, de la Iglesia-Vayá, Martí-Bonmatí, & Castellanos, 2011; van den Heuvel & Pol, 2011). Estudios previos han demostrado que estas fluctuaciones de la actividad BOLD no son aleatorias, sino que presentan patrones organizados y coherentes que proporcionan información relevante para el estudio de la conectividad de diferentes regiones del cerebro (Biswal, Zerrin Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995; para una revisión véase Deco, Jirsa, & McIntosh, 2010; Fox & Raichle, 2007).

Dentro de las diferentes métricas de conectividad cerebral derivadas a partir de datos de IRMf, la más utilizada es la conectividad funcional. Este tipo de conectividad, definido previamente como la relación estadística entre dos eventos neurofisiológicos distantes, permite realizar inferencias acerca de las interacciones funcionales entre diferentes regiones del cerebro, independientemente de si se encuentran conectadas estructuralmente entre sí (Friston, 1994, 2011). La conectividad funcional es un fenómeno cuantificable a partir de medidas de dependencia estadística tales como la correlación, la covarianza o la coherencia. Estas medidas proporcionan información sobre la relación en los niveles de actividad entre dos regiones a lo largo del tiempo, aunque no informan acerca de la direccionalidad de los efectos observados (Friston, 2011). Las técnicas derivadas de este tipo de aproximación (p. ej., métodos basados en semilla, métodos basados en la separación ciega de fuentes o métodos basados en el agrupamiento o *clustering*) han demostrado ser valiosas herramientas para el estudio de las redes funcionales en RS (Allen et al., 2011; Fox et al., 2005; Thomas Yeo et al., 2011).

En concreto, los métodos basados en semilla pretenden estimar el valor de la conectividad funcional de una región específica (semilla o *seed*) con el resto de vóxeles del cerebro (*seed-to-voxel*) o con un conjunto de regiones previamente definidas (*ROI-to-ROI*). Estos

métodos realizan una correlación entre el curso temporal de la actividad BOLD en una semilla o ROI, definida en base a hipótesis previas, y el resto de vóxeles del cerebro, para tratar de determinar qué otras regiones están significativamente correlacionadas con la actividad de la ROI estudiada (Margulies et al., 2010; Solana, Pineda-Pardo, Molina, & Hernández-Tamames, 2015).

La principal ventaja de esta aproximación reside en que permite examinar, de manera relativamente sencilla, la conectividad funcional de un área o estructura(s) concreta(s) con el resto del cerebro, lo que la ha convertido en una de las técnicas más ampliamente utilizadas (Margulies et al., 2010; van den Heuvel & Pol, 2010). Sin embargo, esto mismo constituye una de sus principales desventajas, puesto que, al ser un método basado en la selección de áreas concretas, los resultados obtenidos se limitan a la evaluación de la(s) región(es) predefinida(s), dificultando la exploración de la conectividad funcional a nivel de todo el cerebro. Además, debido a la relevancia de la(s) ROI(s) en este tipo de análisis, el método utilizado para su definición (p. ej., máscara anatómica derivada de un atlas, esfera generada a partir de una activación funcional en un estudio previo, etc.) puede tener un impacto directo sobre los resultados obtenidos.

Una aproximación alternativa, capaz de superar estas limitaciones, son los métodos basados en la separación ciega de fuentes. Estos métodos deben su denominación a la pretensión de aislar la información proporcionada por cada una de las fuentes que contribuyen a formar el conjunto de datos observados (Jutten & Herault, 1991). Aplicados al estudio de la conectividad cerebral, estos métodos se han revelado como herramientas útiles para evaluar la conectividad funcional a nivel de todo el cerebro, sin necesidad de limitarse al estudio de áreas de interés previamente identificadas. Dentro de estos métodos cabe destacar, especialmente, el análisis de componentes independientes (ICA, *independent component analysis*).

El ICA puede ser conceptualizado como un proceso de descomposición de una señal compleja en un conjunto de señales más simples (y estadísticamente independientes). La aplicación del ICA sobre datos de IRMf genera una serie de componentes que pueden ser descritos como un mapa espacial (identificando grupos neuronales con

un patrón de actividad similar, aún cuando formen parte de distintas áreas del cerebro) y su curso temporal. De esta forma, es posible obtener componentes independientes (ICs, del inglés *independent components*) que nos proporcionan información acerca de las regiones que constituyen diferentes redes funcionales (Allen et al., 2011; Beckmann et al., 2005; Calhoun & Adali, 2012; para una revisión, véase Calhoun & de Lacy, 2017). Además, este tipo de análisis cuenta con la ventaja adicional de que tiende a agrupar a los ICs extraídos en dos categorías: i) componentes asociados a redes funcionales (anteriormente descritos); y ii) componentes asociados a ruido o artefactos (p. ej., ruido fisiológico o ruido derivado del equipo de RM), reduciendo el impacto de estos últimos sobre los resultados de conectividad (Calhoun & de Lacy, 2017; Solana et al., 2015).

No obstante, el ICA presenta algunas limitaciones que deben ser tenidas en consideración. En primer lugar, debido a la propia naturaleza del análisis, no existe un número preestablecido de ICs a extraer, algo que puede llegar a comprometer la replicabilidad de los resultados. A su vez, en caso de optar por un número elevado de ICs, el ICA puede “fragmentar” los datos de forma excesiva, dificultando la interpretación de los mismos. En segundo lugar, al no estar dirigidos por hipótesis previas, la identificación y clasificación de los ICs obtenidos descansa en mayor medida en el criterio y experiencia del investigador. En ocasiones, esto puede dar lugar a errores de clasificación de los componentes relevantes (redes funcionales) e irrelevantes (ruido).

Más allá de estudio de la conectividad funcional, se han desarrollado otros métodos con el objetivo de evaluar la conectividad cerebral en RS. Por ejemplo, los métodos de conectividad efectiva como el modelo causal dinámico (*dynamic causal modelling*, DCM), así como la causalidad de Granger, pretenden elucidar si la conectividad entre dos regiones está dirigida por el efecto de un área sobre otra o viceversa, estableciendo una direccionalidad en los efectos observados (Friston, 2011; Solana et al., 2015). Cabe destacar, también, la nueva perspectiva derivada de la aplicación de los principios de la teoría de grafos al estudio de la organización funcional del cerebro (Bullmore & Sporns, 2009; Rubinov & Sporns, 2010; Sporns, 2011; Wig, Schlaggar, & Petersen, 2011). La gran ventaja de esta

aproximación reside en que permite analizar el funcionamiento del cerebro de forma global, conceptualizándolo como una red compleja que es posible subdividir en un conjunto de subredes o subsistemas que, a partir de su funcionamiento coordinado, constituyen el soporte anatómo-fisiológico de los diferentes procesos motores y cognitivos (Bullmore & Sporns, 2009; para una descripción en profundidad de los principios de la teoría de grafos aplicados al estudio de las redes cerebrales, véase Papo et al., 2015; Sporns, 2011).

El gran avance experimentado en el desarrollo de nuevos métodos de análisis de la actividad intrínseca del cerebro ha permitido avanzar en el conocimiento de la organización dinámica del mismo. Estos progresos resultan especialmente prometedores tanto a nivel de investigación como a nivel de aplicaciones clínicas (p. ej., identificación de biomarcadores de vulnerabilidad, detección temprana de alteraciones neurales o caracterización de las redes neurales como parte de protocolos preoperatorios) (para una revisión histórica véase Snyder & Raichle, 2012).

3.3. PROCEDIMIENTO

En septiembre de 2016 se visitaron las aulas de primero de grado de todas las titulaciones impartidas en los campus de Santiago de Compostela. Previamente se contactó con la Vicerrectoría de Estudiantes, Cultura y Responsabilidad Social, con los decanos de los centros y los profesores responsables de las materias obligatorias y/o troncales, con el fin de coordinar la administración del cuestionario autocumplimentado (anónimo y confidencial) en las aulas. De este modo, se acordó emplear los últimos 20 minutos de clase para que los alumnos cubriesen el cuestionario, el cual incluía la versión del AUDIT adaptada para población gallega (Varela et al., 2005), así como una serie de ítems de la Escala del Síndrome de Dependencia a la Nicotina (NDSS, *Nicotine Dependence Syndrome Scale*) adaptada para población española (Becoña, Nogueiras, Flórez, Álvarez, & Vázquez, 2010) y la versión del CAST adaptada a población española (Klempova et al., 2009). Además, se recogió información sobre los hábitos de consumo de otras sustancias de abuso y medicamentos, así como

información referida a distintas variables sociodemográficas (p. ej., peso, altura, nivel educativo de los padres, etc.) (ver Anexo II).

A partir de las respuestas obtenidas en los cuestionarios, se contactó con aquellos estudiantes que cumplieran con los criterios de preselección establecidos, con la finalidad de realizar una entrevista personal semiestructurada. Durante esta entrevista se recababa información acerca de su historia personal y familiar, además de solicitarles que cumplimentasen el cuestionario SCL-90-R en su versión validada para población española (González et al., 2002), con el fin de determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión del proyecto (Tabla 3.1). Además, se recogía información más detallada acerca de sus patrones de consumo de alcohol y cannabis. Para ello, se les solicitó que cumplimentasen la versión adaptada a la lengua española (MAPI Institute, 2013) del calendario retrospectivo TLFB (Sobell & Sobell, 1995), en el que se les preguntaba por su consumo de alcohol durante cada uno de los 180 días previos, y que respondiesen a una serie de preguntas acerca de sus hábitos de consumo de cannabis (ver apartado 3.2.1). Todos los entrevistados que informaron de más de un día de consumo de cannabis en el último año cumplimentaron la versión del calendario TLFB adaptado a consumo de cannabis, con el objetivo de obtener más información sobre sus niveles de consumo durante los 90 días previos a la entrevista.

Una vez completada la fase de entrevista personal, se realizó la clasificación, en función de su patrón de consumo de alcohol, de todos aquellos participantes que cumplieran los criterios de inclusión y que se habían mostrado interesados en seguir participando en el estudio. A continuación, se contactó vía telefónica para proporcionar información acerca de las pruebas que formaban parte del estudio (evaluación neuropsicológica, electrofisiológica y mediante IRM). En este momento, se les informaba, de forma más detallada, acerca de la naturaleza de las dos primeras evaluaciones, con el objetivo de gestionar sus respectivas citas. Una vez finalizada la evaluación neuropsicológica, se les proporcionaba una breve explicación acerca de la prueba de IRM. Aquellos participantes interesados en recibir más información cumplimentaban un formulario de control de seguridad,

con el objetivo de comprobar que no existía ningún tipo de contraindicación para la realización de la prueba (ver Anexo III).

Tras revisar los formularios de control de seguridad se contactó, vía telefónica, con aquellos participantes que no presentasen ninguna contraindicación para el registro de IRM, con el fin de comprobar su interés en seguir participando en el estudio. Aquellos que decidieron continuar fueron instruidos, de forma verbal y escrita, para que no consumiesen alcohol en las 24 horas previas a la evaluación, ni otras drogas o fármacos con efectos psicoactivos (excepto café y tabaco) en los tres días previos. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado (ver Anexo IV) y se gratificó económicamente su participación con 10 euros por la entrevista y con 30 por la evaluación de IRM. En aquellos casos en los que hubiesen transcurrido más de 30 días desde la entrevista personal hasta la evaluación mediante PEs o IRM (o ese mismo período entre la de PEs e IRM), se volvía a cumplimentar el calendario de consumo (TLFB) para garantizar que los niveles de consumo de alcohol estaban actualizados.

3.3.1. Evaluación mediante IRM

La evaluación mediante resonancia magnética se realizó en un equipo Philips Achieva 3 Tesla con bobina SENSE-HEAD de 32 canales (Philips Medical Systems, Best, NL) ubicado en el Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Cada participante completó una sesión de registro cuya duración aproximada era de dos horas, de las cuales, alrededor de 65 minutos correspondían al registro de las imágenes, mientras que cerca de 45 minutos se empleaban para: i) proporcionar instrucciones detalladas a los participantes acerca de la naturaleza de la prueba; ii) firmar un consentimiento informado; iii) revisar y firmar el formulario de control de seguridad que habían cumplimentado tras la evaluación neuropsicológica; y iv) realizar un pequeño bloque de entrenamiento de la tarea Go/NoGo que posteriormente completarían dentro del escáner.

Durante esta sesión se registraron diferentes secuencias con el objetivo de obtener medidas acerca de la función, estructura y conectividad del cerebro (ver Figura 3.2). Los participantes se colocaron en posición supina dentro del escáner, con una bobina de cabeza. Con el fin de minimizar el movimiento dentro del escáner, se colocaron pequeñas almohadillas a ambos lados de la cabeza. Además, se les proporcionaron tapones para los oídos y se les colocaron unos auriculares aislantes, para amortiguar el ruido producido por el equipo de IRM.

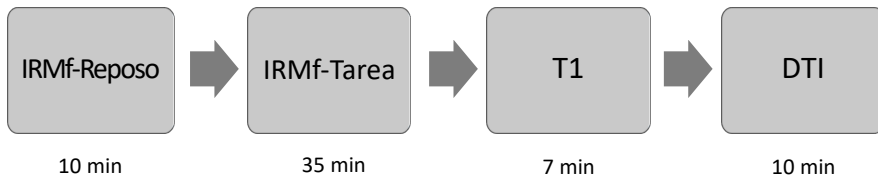


Figura 3.2. Esquema de la sesión de neuroimagen.

En primer lugar, se registró la actividad cerebral en estado de reposo para evitar posibles influencias en la señal BOLD derivadas de la realización de alguna tarea previa (Barnes, Bullmore, & Suckling, 2009). En esta secuencia de IRMf, con una duración de 10 minutos, los participantes debían permanecer con los ojos abiertos y la mirada en una cruz de fijación central. A continuación, se empleó la misma secuencia de IRMf para registrar la actividad BOLD mientras los participantes completaban una tarea de control inhibitorio (Go/NoGo). De forma previa al inicio de la tarea, se les presentaba a cada uno de los participantes una pantalla de instrucciones, mientras que se daba comienzo al registro de la actividad cerebral (dur. \approx 35 min). Finalmente, se realizó el registro de imágenes anatómicas de alta resolución (T1) (dur. = 7 min), así como de una secuencia de DTI (dur. = 10 min).

Durante las dos primeras secuencias (IRMf en reposo e IRMf en tarea) las instrucciones y los estímulos experimentales se presentaron a los participantes por medio de unas gafas compatibles con IRM,

posicionadas sobre la bobina de cabeza (*VisualSystem*, NordicNeuroLab, Bergen, Noruega, www.nordicneurolab.com); estas gafas permitían, cuando era necesario, corregir la visión en aquellos participantes con necesidades visuales específicas. Las respuestas de los participantes fueron registradas mediante un sistema de respuesta (*Response Grip*, NordicNeuroLab) consistente en un mando compatible con IRM con un botón de respuesta activo. La presentación de las instrucciones y de los diferentes estímulos, así como el registro de las respuestas conductuales y la sincronización entre el tiempo de presentación estimular y el equipo de IRM, se llevó a cabo mediante el programa Presentation (versión 17.0, <http://www.neurobs.com/>).

Es necesario señalar que, aunque en la presente tesis no se presentan resultados derivados de los datos de DTI, su análisis está previsto como parte del desarrollo de futuros trabajos del grupo de investigación NECEA. Las especificaciones técnicas de cada una de las secuencias utilizadas se detallarán posteriormente en el apartado de Material y Método de los estudios I y II.

3.4. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los datos presentados en esta tesis han sido recogidos dentro del proyecto “Consumo Intensivo de Alcohol: Caracterización de una nueva trayectoria hacia el alcoholismo” cofinanciado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad – Plan Nacional sobre Drogas (2015/034) – y el Ministerio de Economía y Competitividad (PSI 2015-70525-P).

Esta investigación, siguiendo las recomendaciones actuales, cuenta con la aprobación del Comité de Bioética de la USC (ver Anexo V).

A su vez, Samuel Suárez Suárez, financiado por una ayuda para contratos predoctorales del Ministerio de Economía y Competitividad (BES-2016-076298), declara, como autor de la presente tesis, que no existe ningún conflicto de intereses en relación con la presente tesis doctoral.

4. ESTUDIO I: CARACTERIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD NEURAL ASOCIADA A LA INHIBICIÓN DE RESPUESTA EN JÓVENES BD

4.1. PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS

Como se ha definido previamente en la introducción general de la tesis, la inhibición de respuesta es la habilidad de controlar y/o detener respuestas inadecuadas. Diferentes meta-análisis de estudios de IRMF han observado que los mecanismos neurales implicados en esta función ejecutiva involucran a una red, predominantemente lateralizada al hemisferio derecho, que incluye regiones como el LPI, el GFI, el GFM o la ínsula anterior (Criaud & Boulinguez, 2013; Levy & Wagner, 2011; Simmonds, Pekar, & Mostofsky, 2008; Swick, Ashley, & Turken, 2011); subrayando, además, la importancia del GFI derecho en este proceso (Aron, Robbins, & Poldrack, 2014; Cai, Ryali, Chen, Li, & Menon, 2014; Zhang, Geng, & Lee, 2017).

Debido a su importancia en el ajuste de la conducta a las demandas ambientales, los déficits en el control inhibitorio suelen estar acompañados de consecuencias negativas en la vida diaria de las personas. En este sentido, tal y como se ha apuntado en la introducción de esta tesis, la presencia de anomalías en esta función durante la adolescencia parece predecir el inicio en el consumo de alcohol (Norman et al., 2011; Whelan et al., 2014); siendo consideradas como un importante factor de riesgo para el desarrollo de adicciones (Heitzeg, Cope, Martz, & Hardee, 2015; Moeller, Bederson, Alia-Klein, & Goldstein, 2016). Por otra parte, estudios centrados en jóvenes BD han informado de anomalías en procesos de control inhibitorio asociadas a este patrón de consumo (para una revisión véase, López-Caneda, Rodríguez Holguín, Cadaveira, Corral, & Doallo, 2014), aunque su impacto sobre las regiones neurales que sustentan la inhibición de respuesta no está todavía bien caracterizado. Los escasos estudios de IRMF realizados con jóvenes BD han revelado que, en ausencia de

diferencias conductuales entre ambos grupos, los BDs presentaban, en comparación con el grupo CN, una mayor actividad neural en estas regiones durante la inhibición exitosa (Wetherill et al., 2013; Whelan et al., 2014), así como el reclutamiento de regiones cerebrales alternativas durante los errores de inhibición de respuesta (Campanella et al., 2017).

No obstante, se ha propuesto que el desarrollo de trastornos por abuso de sustancias no depende únicamente de la capacidad de control inhibitorio sino también de su relación con procesos de atribución de valor motivacional (Goldstein & Volkow, 2002, 2011; Wiers et al., 2007; Zilverstand et al., 2018) (véase apartado 1.6.1, pág. 111). A partir de esta propuesta, se esperaría observar, tanto en pacientes con AUD como en jóvenes con un patrón BD, un mayor impacto del contenido motivacional de los estímulos relacionados con el alcohol durante la ejecución de tareas de control inhibitorio. En línea con esta hipótesis, una revisión sistemática reciente ha informado que los pacientes con AUD tienden a mostrar un incremento de la respuesta neural en regiones asociadas al control inhibitorio (i.e. CPFDl y CPFvl) y a la red de saliencia (i.e. CCA, ínsula anterior, LPI) durante el procesamiento de estímulos relacionados con el alcohol, así como una actividad cerebral reducida durante el procesamiento de estímulos no relacionados con la sustancia de consumo (Zilverstand et al., 2018).

Sin embargo, este potencial desequilibrio ha sido escasamente considerado en el campo del BD (Lannoy et al., 2014), obteniéndose resultados dispares. A nivel conductual se ha informado tanto de la presencia (Czapla et al., 2015; Lannoy, Dormal, et al., 2018) como de la ausencia (Kreusch et al., 2013; Lannoy, Maurage, et al., 2018; Watson et al., 2016) de diferencias en el porcentaje de falsas alarmas asociadas al contenido alcohólico de los estímulos en jóvenes BD. Algunos estudios de PEs han informado, a su vez, de la presencia de anomalías electrofisiológicas en los BDs, en comparación con el grupo control (Kreusch et al., 2014; Lannoy, Dormal, et al., 2018; aunque véase Watson et al., 2016). Por otra parte, únicamente se ha identificado un estudio de IRMf que tratase de esclarecer los mecanismos neurales asociados a esta interacción (Ames, Wong, et al., 2014). En este trabajo Ames, Wong et al. (2014) observaron, mediante una tarea Go/NoGo en

la que se emplearon imágenes de cerveza como estímulos NoGo, que los BDs presentaban una mayor actividad BOLD que los No-BDs en regiones involucradas en procesos de control cognitivo (i.e. CPFdl, CCA e ínsula anterior) durante la inhibición de respuesta exitosa, en ausencia de diferencias a nivel conductual en este proceso. No obstante, debido a que en la tarea empleada todos los ensayos NoGo eran estímulos alcohólicos (i.e. botellín de cerveza), resulta complicado determinar si los resultados observados se deben a una modulación específica del contenido de los estímulos o a un proceso de inhibición general.

Más allá de las diferencias entre los grupos en la actividad de regiones cerebrales concretas durante la realización de tareas de inhibición de respuesta, resulta necesario considerar que también pueden existir anomalías en la relación que estas estructuras establecen entre ellas o con otras áreas del cerebro. Tal y como se ha descrito anteriormente, los hallazgos derivados de meta-análisis y estudios previos indican que la inhibición de respuesta se sustenta en una red cerebral en la que están presentes, fundamentalmente, regiones prefrontales laterales, parietales y estructuras subcorticales asociadas al control motor (i.e. ganglios basales y el tálamo).

De forma específica al consumo de alcohol, la escasa evidencia disponible parece indicar la existencia de una asociación entre el consumo de alcohol y la presencia de anomalías en la conectividad de regiones críticas para el control inhibitorio con el resto del cerebro. Así, investigaciones previas con pacientes AUD han informado de alteraciones en la conectividad funcional durante la inhibición de respuesta de regiones implicadas en este proceso y regiones asociadas a la detección de estímulos salientes (i.e. menor conectividad entre el putamen con la ínsula anterior, el CCA, el GFI y la COF) (Courtney, Ghahremani, & Ray, 2013). Por otra parte, en relación con el patrón de consumo BD, la única evidencia disponible proviene de dos estudios de conectividad funcional en RS, en los que se ha señalado la presencia de anomalías en la conectividad de regiones del circuito fronto-estriado de control de respuestas motoras (i.e. NST) (Morris et al., 2016) y en el GFM (Sousa et al., 2019). Sin embargo, no se dispone de estudios que hayan examinado las potenciales diferencias entre jóvenes con y sin un

patrón BD en la conectividad del cerebro durante la realización de tareas de inhibición de respuesta.

Con la finalidad de dar respuesta a algunas de las cuestiones planteadas en la Introducción (véase apartado 1.6.1, pág. 111) se registraron datos de IRMf en un grupo de estudiantes universitarios de primer curso de grado (18-19 años), con y sin un patrón de consumo BD, durante la realización de una tarea Go/NoGo con estímulos relacionados con el alcohol, con un triple objetivo: i) investigar si el BD se asocia a anomalías en la actividad neural de regiones implicadas en la inhibición de respuesta; ii) examinar el posible efecto modulador del contenido alcohólico de los estímulos (saliencia motivacional) sobre los procesos de inhibición de respuesta y su asociación con el BD; y iii) evaluar las posibles anomalías asociadas a un patrón BD en la conectividad de regiones clave para la inhibición de respuesta con el resto del cerebro durante la realización de una tarea Go/NoGo.

Basándonos en hallazgos previos (Wetherill et al., 2013), se establece como hipótesis que los BDs, comparados con sus pares CN, mostrarán una mayor actividad neural durante la inhibición exitosa (independientemente del contenido de los estímulos) en regiones cerebrales habitualmente asociadas a la inhibición de respuesta, como el GFI, la ínsula anterior, el GFM o el LPI (Criaud & Boulinguez, 2013; Swick et al., 2011), en ausencia de diferencias conductuales entre ambos grupos. En segundo lugar, de forma similar a lo sugerido por estudios previos (Ames, Wong, et al., 2014), se espera que la actividad neural asociada a la inhibición de respuesta exitosa esté modulada por el valor motivacional de los estímulos; reflejado en un mayor nivel de activación de áreas cerebrales asociadas a la inhibición de respuesta en los BDs, comparados con el grupo CN, en los ensayos de inhibición ante estímulos relacionados con el alcohol. A nivel conductual, no se han realizado predicciones específicas, en este caso, debido a la ausencia de un consenso en los hallazgos revelados por trabajos previos. Por último, teniendo en cuenta la ausencia de trabajos con jóvenes BDs que hayan explorado la conectividad funcional durante la realización de tareas de inhibición de respuesta, y los resultados inconsistentes proporcionados por los escasos estudios con BDs que han evaluado la conectividad funcional en RS de regiones involucradas

en procesos de control motor y cognitivo (Morris et al., 2016; Sousa et al., 2019), consideramos apropiado establecer nuestras hipótesis a partir de los resultados de estudios con pacientes AUD (Courtney et al., 2013). En esta línea sería esperable observar una menor conectividad funcional en regiones implicadas en el control inhibitorio en el grupo BD, en comparación con el grupo CN.

4.2. MATERIAL Y MÉTODO

4.2.1. Muestra

Tal y como está descrito en el apartado 3.1 del capítulo de Material y Método (pág. 119), se obtuvieron datos de IRMf de 85 estudiantes universitarios de primer curso de grado (18-19 años). De éstos, 5 tuvieron que ser excluidos debido a problemas técnicos durante el registro de la tarea Go/NoGo, 7 fueron excluidos debido a un excesivo movimiento durante el registro de IRMf, 5 al ser considerados como *outliers* debido a su ejecución conductual (± 3 desviaciones típicas de la media del grupo) y 1 debido a la presencia de un artefacto detectado durante el análisis estadístico de las imágenes. La muestra finalmente incluida constaba, por tanto, de 67 participantes divididos en un grupo BD ($n = 32$; 20 mujeres) y un grupo control (CN; $n = 35$; 16 mujeres) (ver Tabla 4.1).

4.2.2. Tarea conductual

Durante el registro de IRMf, los participantes realizaron una tarea Go/NoGo en la que se presentaban fotografías de bebidas, con o sin contenido alcohólico, ante las que se debía emitir (ensayos Go) o inhibir (ensayos NoGo) una respuesta motora, con el dedo índice derecho, en función de las instrucciones recibidas. Como estímulos experimentales se emplearon 96 fotografías, de un conjunto de imágenes creadas por nuestro grupo de investigación, siguiendo como guía el *Amsterdam Beverage Picture Set* (ABPS) (Pronk, van Deursen, Beraha, Larsen, & Wiers, 2015). De este modo, se seleccionaron 48 imágenes de diferentes bebidas alcohólicas (cerveza, vino, destilados) y 48 de bebidas no alcohólicas (agua, refrescos, zumos y productos lácteos), de marcas comerciales habitualmente consumidas por la población

española. Independientemente del tipo de bebida, éstas se presentaban sobre un fondo blanco en tres posibles contextos activos (la bebida era manipulada por un actor): sirviendo, abriendo la bebida o bebiendo (ver Anexo VI). De las 48 imágenes seleccionadas para cada categoría, 36 fueron asignadas a los ensayos Go y 12 a los NoGo, asegurando, de este modo, que una misma imagen no estaba presente en ambas categorías. Todas las fotografías se tomaron en un aula habilitada para tal efecto en la facultad de Ciencias de la Comunicación de la USC, bajo un riguroso control de las condiciones de iluminación y de la configuración de la cámara fotográfica. Con el objetivo de reducir al máximo las posibles diferencias entre las imágenes, se realizó un posprocesado para ajustar el brillo y el contraste de las mismas.

Tabla 4.1. Variables de consumo de la muestra incluida en el Estudio I (media y desviación típica).

| | Controles | BDs |
|---|--------------|---------------|
| <i>n</i> (mujeres) | 35 (16) | 32 (20) |
| Edad | 18,08 ± 0,28 | 18,22 ± 0,42 |
| Edad de inicio de consumo de alcohol*** | 16,29 ± 1,04 | 15,22 ± 1,24 |
| Puntuación AUDIT*** | 1,94 ± 2,52 | 10,28 ± 4,06 |
| Número de episodios de BD en los últimos 6 meses*** | 0,91 ± 1,75 | 22,91 ± 12,26 |
| Promedio de bebidas por ocasión de consumo*** | 1,96 ± 1,53 | 6,78 ± 1,98 |

*** $p \leq 0,001$

AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test

Episodio de BD: Consumo de ≥ 7 (5 en mujeres) unidades de bebida estándar (UBE, 10 g de alcohol) en una única ocasión.

La tarea constaba de dos bloques de 168 ensayos cada uno, con una probabilidad del 75% para los ensayos Go (126 ensayos) y del 25% para los ensayos NoGo (42 ensayos). De forma previa al inicio de cada bloque, se presentaba, durante 3 s, una pantalla de instrucciones en la que se indicaba el tipo de estímulo ante el que debían responder (i.e. ensayos Go Alcohol o Go No-Alcohol). Las imágenes se presentaban en el centro de la pantalla durante 300 ms, seguidas de un intervalo entre estímulos (ISI) variable entre 2 y 12 s, durante el cual únicamente estaba presente una cruz de fijación central (ver Figura 4.1). Con el objetivo de reducir la duración total de la tarea y mantener, a su vez, un nivel constante de expectativa temporal, estos intervalos se distribuyeron de la siguiente manera: 50% de los ensayos entre 2-4 s, 33% entre 4-8 s y 17% entre 8-12 s (para una aproximación similar, véase Nobre et al., 2004). El orden de presentación de los ensayos (Go, NoGo) estaba aleatorizado en cada uno de los bloques y el orden de presentación de cada uno de los bloques (Go Alcohol o Go No-Alcohol) se contrabalanceó a través de los participantes.

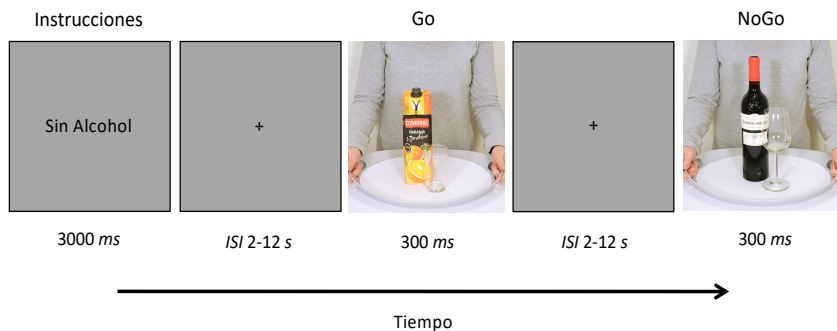


Figura 4.1. Tarea Go/NoGo con imágenes de bebidas (con y sin contenido alcohólico) como estímulos. La tarea estaba compuesta por dos bloques de 126 ensayos Go y 42 ensayos NoGo. Al inicio de cada bloque se indicaba, mediante una pantalla de instrucciones, ante qué tipo de estímulos se debía responder (Alcohol o No-Alcohol).

Tal y como se indicó en el capítulo de Material y Método, la presentación de los estímulos se realizó mediante unas gafas compatibles con RM (*VisualSystem*, NordicNeuroLab, Bergen, Norway) con una resolución de 800 x 600 píxeles y el registro de las

respuestas se llevó a cabo mediante un sistema de respuesta compatible con RM (*Response Grip*, NordicNeuroLab). Por otra parte, la presentación de los estímulos, así como la sincronización entre el tiempo de presentación estimular y el equipo de IRM, se llevó a cabo mediante el programa Presentation (version 16.3, <http://www.neurobs.com/>).

Todos los participantes realizaron una breve sesión de entrenamiento antes de entrar en el equipo de resonancia para asegurar que habían entendido la tarea y eran capaces de realizarla sin dificultades. Una vez dentro del equipo, se presentaban, de nuevo, las instrucciones en pantalla durante 16 s, antes del inicio de la tarea.

4.2.2.1. Análisis conductuales

Con el objetivo de explorar las potenciales diferencias en el rendimiento conductual entre ambos grupos, se analizaron los tiempos de reacción (TRs) y el porcentaje de aciertos ante los ensayos Go, así como el porcentaje de falsas alarmas (FA) durante los ensayos NoGo. Para ello, se realizaron análisis de varianza (ANOVA) mixtos 2 x 2 x 2, con el tipo de estímulo (Alcohol, No-Alcohol) como factor intrasujeto y los factores grupo (BD y CN) y sexo como factores intersujeto. Las comparaciones *post-hoc* se llevaron a cabo mediante el contraste de Bonferroni para comparaciones múltiples. Todos los análisis conductuales se realizaron mediante el programa SPSS Statistics, version 21 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

4.2.3. Adquisición de las imágenes de IRMf

La descripción del equipo de IRM, y su ubicación, puede consultarse en el apartado 3.3.1. de esta tesis (pág. 134). Las imágenes funcionales fueron adquiridas mediante una secuencia de gradiente eco-planar (EPI) potenciada en T2* con los siguientes parámetros de adquisición: tiempo de repetición/tiempo de eco (TR/TE) = 3000/ 30 ms, ángulo de rotación = 87°; *field of view* (FOV) = 230 × 230 mm; tamaño de vóxel = 3 mm³; 45 cortes axiales; para cada participante se registraron alrededor de 700 volúmenes (4 volúmenes “dummy” fueron descartados al inicio de la sesión) (tiempo de adquisición ~ 35 min). A

su vez, se adquirieron imágenes anatómicas de alta resolución mediante una secuencia T1W/3D TFE (*Turbo Field Echo*) con los siguientes parámetros de adquisición: TR/TE = 7,7/ 3,4 ms; ángulo de rotación = 8°; FOV = 240 mm; tamaño de vóxel = 0,8 mm³; 200 cortes transversales (tiempo de adquisición = 7 min).

4.2.4. Procesado y Análisis de las imágenes de IRMf

El preprocesado de las imágenes de cada sujeto se realizó con el programa SPM8 (*Statistical Parametric Mapping 8*; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) implementado en Matlab (versión 2015b; The Mathworks, Inc., Natick, MA). En primer lugar, se reorientaron las imágenes para establecer su origen estereotáxico en la comisura anterior. En segundo lugar, se aplicó una corrección temporal (*slice timing*) y se corrigieron los efectos asociados al movimiento dentro del escáner mediante la realineación de los volúmenes funcionales respecto a un volumen de referencia (el primer volumen de la serie). Debido al impacto del movimiento sobre la señal BOLD, se excluyeron de los análisis estadísticos a los participantes que superasen los 3 mm y/o 3° de movimiento absoluto en los parámetros de traslación y rotación. A continuación, se realizó el correregistro de la imagen funcional promedio con la imagen anatómica y se normalizaron las imágenes funcionales al espacio estándar MNI (*Montreal Neurological Institute*), utilizando los parámetros obtenidos de la segmentación y normalización de la imagen anatómica. Por último, se aplicó un suavizado espacial con un filtro *gaussiano* de 7 mm (FWHM, *Full Width at Half Maximum*). Una vez finalizado el preprocesado, se inspeccionaron las imágenes de cada sujeto para verificar que los pasos realizados se habían completado de forma satisfactoria.

4.2.4.1. Análisis estadístico de las imágenes

Análisis de la respuesta neural asociada a la ejecución de la tarea

El análisis estadístico de las imágenes se realizó de acuerdo con el modelo lineal general (GLM, del inglés *General Linear Model*) implementado en SPM. Este método posibilita modelar las respuestas

en cada vóxel a través de una combinación lineal de regresores (para profundizar en los principios del GLM, véase Jenkinson, Bijsterbosch, Chappell, & Winkler, 2019). En el presente estudio, se modelaron las series temporales de la señal BOLD de cada participante para cada una de las condiciones de interés utilizando la función de respuesta hemodinámica (análisis de primer nivel). Se definieron, así, cuatro regresores para modelar las condiciones Go Alcohol, Go No-Alcohol, NoGo Alcohol y NoGo No-Alcohol. Las pantallas de instrucciones y las respuestas conductuales erróneas (i.e. ausencia de respuesta durante ensayos Go, FA durante ensayos NoGo o respuestas que excediesen ± 3 desviaciones típicas los TRs medios de cada participante) se modelaron como regresores de no interés. De forma adicional, se incluyeron como regresores de no interés, los parámetros individuales de corrección del movimiento.

Las imágenes de contraste obtenidas en el análisis de primer nivel (NoGo > Go; NoGo Alcohol > Go No-Alcohol; NoGo No-Alcohol > Go Alcohol) para cada participante se incluyeron en un análisis de grupo de segundo nivel (efectos aleatorios). Para todos los análisis de grupo se incluyó el sexo de los participantes como covariable de no interés.

Con el objetivo de examinar la respuesta neural asociada a la inhibición exitosa en el conjunto de toda la muestra, se analizó, mediante una prueba *t* de una muestra, el contraste NoGo > Go, con un umbral de significación, a nivel de todo el cerebro, de $p < 0,05$ corregido por múltiples comparaciones con FWE (*Family Wise Error*) a nivel de vóxel.

Por otra parte, se evaluaron las posibles diferencias entre los grupos (i.e. BD > CN, BD < CN) mediante pruebas *t* para muestras independientes en los contrastes de interés. Basándonos en nuestras hipótesis previas acerca de las diferencias en la actividad cerebral asociadas a la inhibición de respuesta -y su modulación por la saliencia motivacional de los estímulos- se realizaron análisis ROI basados en las áreas identificadas en un meta-análisis de estudios de IRMf sobre la tarea Go/NoGo (Criaud & Boulinguez, 2013). Entre las regiones identificadas, en este meta-análisis, en el contraste NoGo > Go, se encontraban: i) el LPI derecho; ii) el GFI derecho; iii) el GFI izquierdo;

iv) el GFM derecho; y v) el GFS derecho (ver Tabla 4.2 para una descripción completa de las coordenadas). Inicialmente se realizaron pruebas t con un umbral de significación de $p < 0,005$ sin corregir a nivel de vóxel y un tamaño de clúster igual o mayor a 10 vóxeles, para aplicar, a continuación, un umbral corregido por múltiples comparaciones con SVC (*small volume correction*) de $p < 0,05$ FWE a nivel de clúster, utilizando esferas de 10 mm centradas en las coordenadas del pico máximo de activación de las regiones anteriormente informadas.

A partir del contraste NoGo > Go se exploró si, tal y como se había hipotetizado, los BDs, en comparación con el grupo CN, presentaban una mayor actividad en regiones asociadas a la inhibición de respuesta. A continuación, se exploró la potencial modulación del contenido alcohólico de los estímulos mediante dos contrastes independientes. En primer lugar, con el objetivo de comprobar nuestra predicción de que los BDs, en comparación con el grupo CN, presentarían una mayor respuesta neural en áreas asociadas a la inhibición cuando debía inhibirse una respuesta ante estímulos con contenido alcohólico, se realizó el contraste NoGo Alcohol > Go No-Alcohol. En segundo lugar, con el fin de examinar si las potenciales diferencias observadas en el contraste anterior se relacionan específicamente con la inhibición de respuesta ante estímulos alcohólicos y no únicamente a diferencias en el control inhibitorio, se exploró el contraste NoGo No-Alcohol > Go Alcohol.

Una vez realizados los análisis estadísticos se utilizó la herramienta *xjview* (<http://www.alivelearn.net/xjview>), implementada en Matlab, para facilitar la localización anatómica de los clústers significativos.

Tabla 4.2. Regiones implicadas en la inhibición de respuesta (NoGo > Go) en tareas Go/NoGo de discriminación estímular compleja según el meta-análisis de Criaud y Boulinguez (2013).

| Cluster | Región (AB) | Hemisferio | Coordenadas Talairach (x, y, z) | Coordenadas MNI (x, y, z) |
|---------|-------------|------------|---------------------------------|---------------------------|
| 1 | LPI (40) | Derecho | 43, -48, 42 | 42, -52, 45 |
| 2 | GFI (47) | Derecho | 35, 22, -3 | 37, 26, -8 |
| 3 | GFI (47) | Izquierdo | -33, 18, -3 | -34, 22, -7 |
| 4 | GFM (9) | Derecho | 35, 41, 28 | 36, 41, 29 |
| 5 | GFS (6) | Derecho | 9, 6, 55 | 9, 2, 61 |

Nota. Las coordenadas informadas en el meta-análisis en el espacio Talairach fueron transformadas al espacio MNI mediante la herramienta MNI2TAL, como paso previo para la realización de los análisis SVC.

AB: área de Brodmann; LPI: lóbulo parietal inferior; GFI: giro frontal inferior; GFM: giro frontal medio; GFS: giro frontal superior.

Análisis de conectividad: análisis de interacción psicofisiológica

Con el objetivo de evaluar las posibles diferencias asociadas al patrón de consumo intensivo de alcohol en la conectividad de regiones implicadas en los procesos de inhibición de respuesta, se realizaron análisis de interacción psicofisiológica (PPI, del inglés *psychophysiological interaction*) (Friston et al., 1997; Gitelman, Penny, Ashburner, & Friston, 2003). Este tipo de análisis permite explorar, a partir de los principios del GLM, cómo una condición experimental modula la interacción entre la respuesta neural de una región concreta (ROI) y el resto del cerebro. Para ello, es necesario generar un factor fisiológico asociado a la respuesta neural de una región de interés (ROI), un factor psicológico que incluya las condiciones experimentales y un factor de interacción entre los dos factores anteriores.

En el presente trabajo, se optó por implementar la aproximación metodológica propuesta por McLaren, Ries, Xu, y Johnson (2012), denominada análisis de interacción psicofisiológica generalizada (gPPI). El gPPI permite, a diferencia de la aproximación tradicional, incluir más de dos condiciones experimentales en un único modelo de PPI (p. ej., NoGo Alcohol, NoGo No-Alcohol, Go Alcohol, Go No-Alcohol), algo que resulta imprescindible en el presente estudio para evaluar la potencial modulación del contenido alcohólico de los estímulos sobre los procesos de inhibición de respuesta. De este modo, se exploró la conectividad de las regiones previamente examinadas en los análisis ROI con el resto del cerebro. Concretamente, se definieron 5 esferas de 10 mm con el centro en las coordenadas informadas por el meta-análisis de Criaud y Boulinguez (2013) (ver Tabla 4.2).

Sobre la base del modelo generado en el primer nivel, se incluyeron 3 regresores adicionales: el curso temporal de la señal BOLD en cada una de las ROIs (factor fisiológico), la respuesta BOLD en cada una de las condiciones experimentales (factor psicológico) y la interacción entre los dos factores (factor PPI). Además, de forma similar a los análisis previamente descritos, en este caso también se incluyeron, como regresores de no interés, los parámetros de corrección del movimiento. Se generó, de esta forma, un modelo de gPPI para cada ROI y cada participante.

Los contrastes generados para cada participante (NoGo vs. Go; NoGo Alcohol vs. Go No-Alcohol; NoGo No-Alcohol vs. Go Alcohol) se incluyeron en un análisis de segundo nivel para examinar, mediante pruebas *t* para muestras independientes, si existen diferencias entre los grupos en la conectividad de las ROIs con el resto del cerebro. Para los análisis de grupo se incluyó el sexo como covariable de no interés. En estos análisis, el umbral de significación se estableció en una $p < 0,001$ sin corregir a nivel de vóxel y de $p < 0,05$ corregido mediante FWE a nivel de clúster.

4.2.4.2. Variables de consumo y análisis de correlación

Con el objetivo de explorar potenciales diferencias en las características sociodemográficas y de consumo de alcohol de la

muestra seleccionada, se realizaron diferentes pruebas de comparación entre grupos. En primer lugar, se realizó una prueba chi cuadrado para confirmar que no existían diferencias entre los grupos en el número de hombres y mujeres. A continuación, se examinaron, a través de pruebas *t*, las posibles diferencias entre los grupos en: la edad de los participantes, las puntuaciones medias en el AUDIT, el número de episodios de BD, el promedio de bebidas por ocasión de consumo y la edad de inicio de consumo de alcohol. Asimismo, se realizaron análisis de correlación bivariada bilateral de Pearson entre la actividad BOLD en aquellas ROIs que revelasen diferencias significativas entre los grupos (BD > CN; BD < CN) en alguno de los contrastes de interés y el número de episodios de BD en los últimos 6 meses (como medida de la intensidad del patrón de consumo intensivo), y la edad de inicio de consumo. Del mismo modo, estos análisis de correlación se llevaron a cabo para las regiones que mostrasen diferencias significativas entre los grupos en los análisis de conectividad. En ambos casos, se extrajeron los valores *eigenvariate* desde los clústers con diferencias significativas, mediante la función implementada en SPM. Estos análisis se llevaron a cabo mediante el programa SPSS Statistics, version 21 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

4.3. RESULTADOS

4.3.1. Variables de consumo y resultados conductuales

No se observaron diferencias entre los grupos (BDs vs. CN) ni en la edad ni en la proporción de hombres/ mujeres. Sí se observaron, tal y como era esperable, diferencias significativas en todas las variables asociadas al consumo de alcohol (ver Tabla 4.1).

Los análisis de la ejecución en la tarea no revelaron diferencias significativas en función del patrón de consumo de alcohol (BD vs. CN), ni en la respuesta ante los estímulos Go (i.e. porcentaje de aciertos o TRs) ni en el porcentaje de falsas alarmas durante los ensayos NoGo. Por otra parte, se observó un efecto principal significativo del tipo de estímulo (Alcohol vs. No-Alcohol) para el porcentaje de respuestas correctas durante los ensayos Go ($F(1, 63) = 28,288, p < 0,001$),

indicando un porcentaje significativamente mayor de aciertos ante las imágenes de bebidas con contenido alcohólico, en comparación con las no alcohólicas, independientemente del patrón de consumo de los sujetos.

Además, aunque no se encontró un efecto principal del sexo, sí se observó una interacción significativa grupo por sexo para el porcentaje de aciertos durante los ensayos Go ($F(1, 63) = 7,59, p = 0,008$). Comparaciones *post-hoc* revelaron un porcentaje de aciertos mayor en los hombres BD ($95,57 \pm 0,96$) en comparación con los hombres CN ($92,88 \pm 0,76$) ($p = 0,032$), mientras que no se observaron diferencias significativas entre las mujeres BD ($93,49 \pm 0,74$) y las mujeres CN ($95,36 \pm 0,83$) ($p = 0,098$). Las diferentes medidas conductuales para cada uno de los grupos han sido resumidas en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3. Datos conductuales de los grupos BD y CN (media y desviación típica).

| Ejecución Conductual | Controles | | Binge Drinkers | |
|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Alcohol | No-Alcohol | Alcohol | No-Alcohol |
| TR (ensayos Go, ms) | 632 \pm 107 | 642 \pm 100 | 632 \pm 92 | 616 \pm 86 |
| % Respuestas Correctas (Go) | 96,98 \pm 3,26 | 91,04 \pm 5,88 | 96,53 \pm 4,84 | 92,01 \pm 6,11 |
| % Falsas Alarmas (NoGo) | 6,39 \pm 5,80 | 6,94 \pm 6,69 | 7,07 \pm 6,36 | 7,66 \pm 6,27 |

Nota. TR: Tiempo de reacción.

4.3.2. Resultados de IRMf

4.3.2.1. Análisis de la actividad BOLD durante la tarea Go/NoGo

El análisis, a nivel de todo el cerebro, de la actividad neural asociada a la inhibición exitosa (NoGo > Go) en el conjunto de la muestra reveló activaciones significativas en distintas regiones del hemisferio derecho como el giro precentral, el LPI, el GFI, el GFM, el GTS o el GFS, entre otras (véase Figura 4.2, Tabla 4.4). La activación de estas regiones, previamente identificadas como regiones implicadas en la ejecución de tareas Go/NoGo por distintos meta-análisis (Criaud & Boulinguez, 2013; Swick et al., 2011), valida la capacidad de nuestra tarea para evaluar la respuesta neural de los circuitos implicados en la inhibición de respuesta.

Por su parte, los análisis ROI revelaron diferencias significativas entre los grupos (BD vs. CN) en dos de los tres contrastes explorados (NoGo > Go; NoGo Alcohol > Go No-Alcohol). En todos los casos, las diferencias observadas indicaron una mayor respuesta neural en el grupo BD en comparación con el grupo CN.

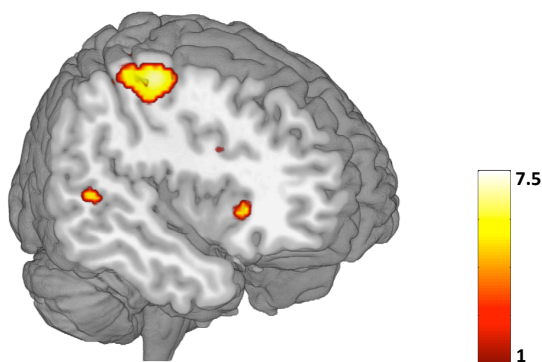


Figura 4.2. Mapa de activación representando las regiones significativamente activas durante la inhibición de respuesta correcta (NoGo > Go) para el conjunto de la muestra ($p < 0,05$, corregido por múltiples comparaciones con FWE a nivel de vóxel). La escala de color representa los valores de t .

Tabla 4.4. Regiones cerebrales activadas en el conjunto de la muestra durante la inhibición de respuesta exitosa (NoGo > Go).

| Región (AB) | Hemisferio | x(mm) | y(mm) | z(mm) | k | t |
|--|------------|-------|-------|-------|-----|------|
| Giro Precentral / Postcentral (4/3) | Derecho | 40 | -14 | 56 | 571 | 7,05 |
| Giro Precentral / Postcentral (6) | Derecho | 60 | -10 | 38 | 108 | 6,74 |
| Lóbulo Parietal Superior/ Inferior (7) | Derecho | 32 | -54 | 52 | 237 | 6,59 |
| Giro Frontal Inferior (47) | Derecho | 30 | 28 | -2 | 49 | 6,20 |
| Giro Frontal Medio (9) | Derecho | 42 | 20 | 26 | 45 | 5,73 |
| Giro Temporal Superior (22) | Derecho | 56 | -38 | 4 | 19 | 5,55 |
| Giro Frontal Superior/Medio (9) | Derecho | 32 | 46 | 34 | 20 | 5,51 |
| Corteza Occipital Superior / Precuneus (7) | Derecho | 26 | -84 | 28 | 33 | 5,47 |

Nota. AB: área de Brodmann.

Análisis a nivel de todo el cerebro con un umbral de significación de $p < 0,05$ corregido por múltiples comparaciones a nivel de vóxel mediante FWE y un tamaño del clúster (k) ≥ 10 vóxeles.

En primer lugar, los BDs en comparación con los CN, mostraron una mayor actividad BOLD en el área de Brodmann (AB) 47 de forma bilateral (GFI extendiéndose a la ínsula anterior) durante la inhibición exitosa (NoGo > Go) (ver Tabla 4.5, Figura 4.3).

Asimismo, el contraste NoGo Alcohol > Go No-Alcohol reveló una mayor respuesta neural en el grupo BD, comparado con el grupo CN, en el GFI derecho extendiéndose a la ínsula anterior (AB 47) durante la inhibición de respuesta ante estímulos con contenido alcohólico (Tabla 4.5, Figura 4.4). Por el contrario, el contraste NoGo No-Alcohol > Go Alcohol no reveló ninguna diferencia significativa entre los grupos, sugiriendo que el incremento de la señal BOLD observado en el GFI derecho parece estar asociado, de forma específica, con la inhibición de respuesta ante estímulos relacionados con el alcohol.

Tabla 4.5. Regiones que mostraron diferencias significativas entre los grupos (BD > CN) durante la inhibición de respuesta. Análisis ROI a partir de las coordenadas informadas en el meta-análisis de Criaud y Boulinguez (2013).

| Contraste | Región (AB) | Hem. | <i>P</i> (FWE)* | x | y | z | k | <i>t</i> |
|------------------------------|-------------------|------|-----------------|-----|----|----|-----|----------|
| NoGo > Go | GFI / ínsula (47) | Der. | 0,031 | 34 | 34 | -6 | 74 | 3,64 |
| | GFI / ínsula (47) | Izq. | 0,018 | -30 | 16 | -2 | 114 | 3,30 |
| NoGo Alcohol > Go No-Alcohol | GFI / ínsula (47) | Der. | 0,031 | 30 | 20 | -6 | 72 | 3,57 |

* Umbral de significación de $p < 0,05$ corregido por múltiples comparaciones con SVC (small volume correction) ($p_{FWE} < 0,05$).

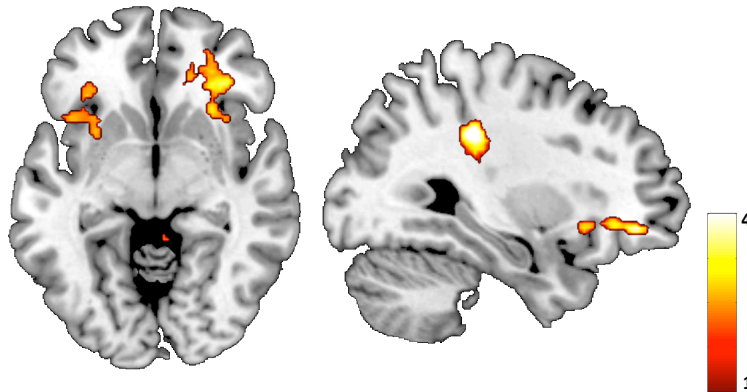


Figura 4.3. Diferencias entre grupos (BD > CN) en la señal BOLD asociada a la inhibición exitosa (NoGo > Go). Los BDs mostraron una mayor actividad en el AB 47 (GFI, extendiéndose a la ínsula) de forma bilateral (SVC, $p_{FWE} < 0,05$) que los sujetos del grupo CN. La imagen se presenta con un umbral de $p < 0,005$ sin corregir y un tamaño mínimo de clúster de $k = 150$ por motivos de visualización. La escala de color representa los valores de t .

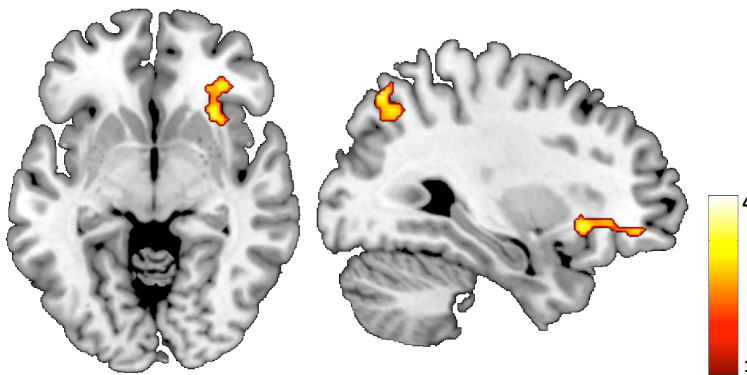


Figura 4.4. Diferencias entre grupos (BD > CN) en la señal BOLD asociada a la inhibición ante estímulos alcohólicos (NoGo Alcohol > Go No-Alcohol). Los BDs, comparados con los CN, mostraron una mayor actividad en el AB 47 derecha (SVC, $p_{FWE} < 0,05$). La imagen se presenta con un umbral de $p < 0,005$ sin corregir y un tamaño mínimo de clúster de $k = 150$ por motivos de visualización. La escala de color representa los valores de t .

Análisis de correlación

Finalmente, los análisis de correlación revelaron que las activaciones en el GFI derecho y el GFI izquierdo, durante la inhibición de respuesta (NoGo > Go), correlacionaban de forma positiva con el número de episodios de BD durante los últimos 6 meses (GFI derecho: $r = 0,33$, $p = 0,007$; GFI izquierdo: $r = 0,27$, $p = 0,028$) en el conjunto de la muestra. Además, durante la inhibición de respuesta ante estímulos relacionados con el alcohol (NoGo Alcohol > Go No-Alcohol) se observó una correlación positiva significativa entre la respuesta neural del GFI derecho y el número de episodios de BD durante los últimos 6 meses ($r = 0,29$, $p = 0,018$). Por otra parte, no se observaron correlaciones significativas con la variable edad de inicio de consumo.

4.3.2.2. Análisis de conectividad (gPPI) durante la tarea

Go/NoGo

Los análisis gPPI permitieron identificar diferencias, entre ambos grupos (BD vs. CN), en la conectividad de regiones asociadas a la inhibición de respuesta con el resto del cerebro. Los resultados observados revelaron, en todos los casos, una mayor conectividad en los BDs en comparación con el grupo CN.

En concreto, durante la inhibición exitosa (NoGo > Go) se observó una mayor conectividad entre el GFI izquierdo y una región que incluía el GTM, extendiéndose al GTS (AB 22) izquierdo, entre los jóvenes con un patrón BD en comparación con el grupo control (ver Tabla 4.6, Figura 4.5).

Por otra parte, durante los ensayos de inhibición ante estímulos con contenido alcohólico (NoGo Alcohol > Go No-Alcohol), no se observaron diferencias entre ambos grupos en la conectividad de ninguna de las regiones de interés analizadas.

Tabla 4.6. Regiones que mostraron diferencias significativas entre los grupos (BD > CN) en conectividad durante la inhibición de respuesta (NoGo >Go).

| Región de Interés | Región (AB) | Hem. | P (FWE) | x | y | z | k | t |
|-------------------|----------------|------|---------|-----|-----|----|-----|------|
| GFI izq. | GTM / GTS (22) | Izq. | 0,035 | -58 | -42 | -2 | 192 | 4,62 |

Nota. Umbral de significación de $p < 0,05$ corregido con FWE a nivel de clúster y de $p < 0,001$ sin corregir a nivel de vóxel.

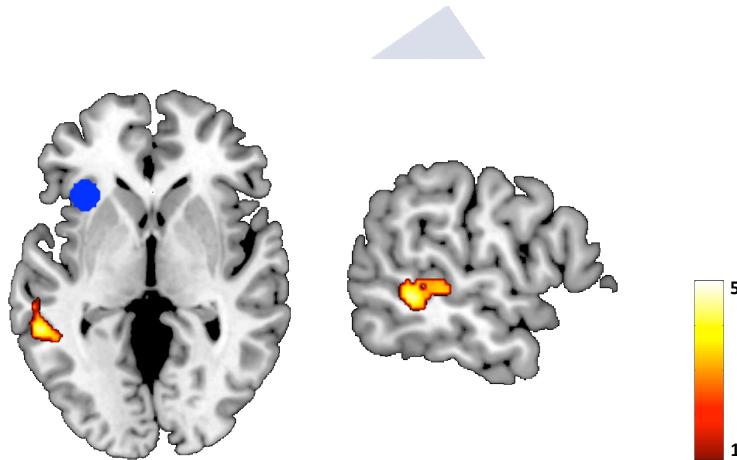


Figura 4.5. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad del GFI izquierdo con el GTM (AB 22) izquierdo durante la inhibición de respuesta correcta (NoGo > Go) ($p_{FWE} < 0,05$ corregido a nivel de clúster). En azul se representa la ROI del GFI, la escala de colores representa los valores de t .

De forma adicional, los análisis de conectividad revelaron diferencias significativas entre ambos grupos asociadas a la inhibición de respuesta ante estímulos sin contenido alcohólico (NoGo No-Alcohol > Go Alcohol). Concretamente, se observó una mayor conectividad del GFS derecho con el giro occipital inferior izquierdo, en el grupo BD en comparación con el grupo CN (ver Tabla 4.7, Figura 4.6).

Tabla 4.7. Regiones que mostraron diferencias significativas entre los grupos (BD > CN) en conectividad durante la inhibición de respuesta ante estímulos no alcohólicos (NoGo No-Alcohol >Go Alcohol).

| Región de Interés | Región (AB) | Hem. | <i>P</i> (FWE) | x | y | z | k | <i>t</i> |
|-------------------|------------------------------|------|----------------|-----|-----|----|-----|----------|
| GFS | Giro Occipital inferior (19) | Izq. | 0,021 | -42 | -76 | -4 | 203 | 5,06 |

Nota. Umbral de significación de $p < 0,05$ corregido con FWE a nivel de clúster y de $p < 0,001$ sin corregir a nivel de vóxel.

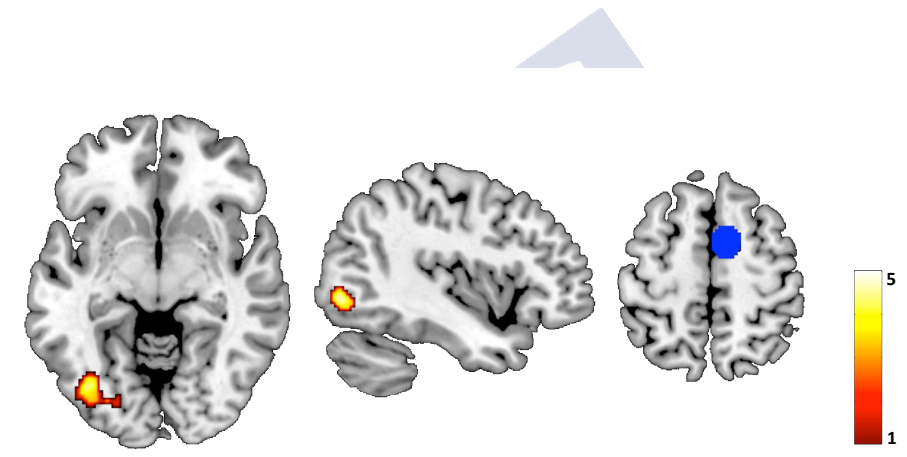


Figura 4.6. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad del GFS derecho con el giro occipital inferior (AB 19) izquierdo durante la inhibición de respuesta ante estímulos sin contenido alcohólico (NoGo No-Alcohol > Go Alcohol) ($p_{FWE} < 0,05$ corregido a nivel de clúster). En azul se representa la ROI del GFS, la escala de colores representa los valores de t .

Análisis de correlación

Por último, los análisis de correlación para el conjunto de la muestra revelaron una correlación significativa positiva entre la conectividad del GFI izquierdo con el GTM, durante la inhibición de respuesta (NoGo > Go), y el número de episodios de BD durante los últimos 6 meses ($r = 0,5$, $p < 0,001$). Además, se observó una correlación negativa entre la conectividad de estas dos regiones y la

edad de inicio de consumo ($r = -0,34, p = 0,01$). Durante la inhibición de respuesta asociada a estímulos sin contenido alcohólico (NoGo No-Alcohol > Go Alcohol) se observó, a su vez, una correlación positiva entre la conectividad del GFS derecho con el giro occipital inferior izquierdo y el número de episodios de BD ($r = 0,36, p = 0,003$). En este caso, sin embargo, no se observó ninguna correlación significativa con la edad de inicio de consumo de alcohol.

4.4. DISCUSIÓN

Con la intención de dar respuesta a los objetivos planteados se analizaron, en primer lugar, las posibles diferencias en la ejecución de una tarea Go/NoGo entre un grupo de estudiantes universitarios con y sin un patrón de consumo BD. A continuación, se examinaron las posibles diferencias entre los grupos en la actividad de las regiones implicadas en la inhibición de respuesta y el efecto del contenido alcohólico de los estímulos. Finalmente, el análisis gPPI permitió examinar las diferencias existentes entre BDs y CN en la conectividad de regiones relacionadas con el proceso de inhibición de respuesta con el resto del cerebro.

De forma consistente con la mayoría de los estudios previos que han examinado la relación entre el control inhibitorio (evaluado con una tarea Go/NoGo) y un patrón de consumo BD (Franken et al., 2017; Henges & Marczyński, 2012; Lannoy et al., 2017; López-Caneda et al., 2012, 2017; Moreno et al., 2012; Wetherill et al., 2013), los resultados obtenidos no revelaron diferencias significativas en el porcentaje de falsas alarmas entre ambos grupos (independientemente del contenido de los estímulos). En el caso de la inhibición de respuesta frente a estímulos alcohólicos, tampoco se observaron diferencias conductuales entre BDs y CN, de forma similar a los resultados de investigaciones previas (Ames, Wong, et al., 2014; Kreusch et al., 2013; Lannoy, Maurage, et al., 2018; Watson et al., 2016). Si bien, algunos trabajos han informado de una peor ejecución (mayor número de falsas alarmas) por parte de jóvenes con un patrón de consumo BD durante la inhibición de respuesta ante estímulos relacionados con el alcohol (Czapla et al., 2015; Lannoy, Dormal, et al., 2018).

De acuerdo con lo hipotetizado, los resultados de IRMf revelaron diferencias entre los grupos en la respuesta neural asociada a la ejecución de la tarea Go/NoGo. En concreto, los BDs (vs. CN) mostraron una mayor actividad BOLD en el AB 47 (GFI, extendiéndose a la ínsula anterior) de forma bilateral, durante la inhibición de respuesta exitosa (NoGo > Go); una región habitualmente implicada en tareas de inhibición de respuesta (p. ej., Aron & Poldrack, 2006; Chikazoe et al., 2008; McNab et al., 2008; Steele et al., 2013; para una revisión, véase Aron et al., 2014). Siguiendo la propuesta de Aron y Poldrack (2006), la corteza frontal inferior (CFI) constituye una región clave en el circuito fronto-estriado del control de respuestas motoras, modulando la interacción entre el NST y el área motora pre-suplementaria. Así, la CFI enviaría impulsos excitatorios al NST, a través de la vía “hiper-directa”, y el NST, a su vez, excitaría al globo pálido, dando como resultado una inhibición del tálamo y, por tanto, de la respuesta motora (Aron, 2011; Forstmann & Alkemade, 2017). Teniendo en cuenta las características de este circuito neural, el incremento en la actividad del AB 47 observado en el grupo BD, podría ser interpretado como un mayor esfuerzo (neural) para lograr la inhibición exitosa de una respuesta prepotente. En esta línea, y de forma similar a investigaciones previas mediante IRMf (Ames, Wong, et al., 2014; Wetherill et al., 2013), resulta plausible interpretar la mayor actividad BOLD observada en los BDs, en ausencia de diferencias entre los grupos en los índices conductuales de la inhibición de respuesta, como un mecanismo compensatorio que posibilitaría un control inhibitorio eficiente.

Es importante señalar que mientras los estudios de IRMf con jóvenes BD parecen indicar que este patrón de consumo se asocia con una mayor actividad BOLD, los trabajos con jóvenes AUD tienden a informar de una respuesta neural reducida en regiones frontoparietales (p. ej., GFI, GFM, LPI) (Ahmadi et al., 2013; Claus et al., 2013). Profundizando en esta relación, Worhunsky et al. (2016) observaron dos patrones de actividad diferenciados asociados al incremento en el número máximo de bebidas consumidas durante un único episodio (*MaxDrinks*). En primer lugar, los bebedores que presentaban un incremento progresivo en el número de bebidas consumidas mostraron

una mayor actividad en regiones frontoparietales implicadas en el control cognitivo, durante los ensayos de inhibición exitosa (vs. errores de inhibición), en comparación con un grupo de bebedores ligeros y con un patrón de consumo constante. Por otra parte, la división del grupo de bebedores con un incremento progresivo del consumo en función de sus puntuaciones de *MaxDrinks*, permitió observar una asociación negativa entre esta variable y la respuesta de regiones asociadas a la red frontoparietal. Es decir, aquellos bebedores con un mayor número de consumiciones en un único episodio mostraban una menor actividad en áreas frontoparietales que los bebedores con un menor nivel de consumo. Estos resultados parecen sugerir una transición, en términos de la respuesta neural, desde una fase de consumo inicial (relacionada con una hiperactivación) hasta una fase de consumo más problemático (relacionada con una reducción en los recursos neurales reclutados).

En cuanto a la posible modulación del valor motivacional de los estímulos sobre el proceso de inhibición de respuesta, nuestros resultados revelaron una mayor actividad BOLD durante la inhibición de respuesta ante estímulos con contenido alcohólico en el grupo BD comparado con el grupo CN, tal y como habíamos hipotetizado a partir del estudio de Ames, Wong, et al. (2014). Concretamente, los BDs mostraron una mayor respuesta en el GFI derecho, extendiéndose a la ínsula anterior (AB 47), durante los ensayos NoGo Alcohol (vs. Go No-Alcohol). Sin embargo, las diferencias entre los grupos no alcanzaron significación estadística en aquellas condiciones en las que se requería inhibir una respuesta ante estímulos no relacionados con el alcohol (NoGo No-Alcohol vs. Go Alcohol).

Estos hallazgos sugieren que la actividad observada en el AB 47 derecha durante la inhibición de respuesta estaría modulada por la saliencia motivacional de los estímulos con contenido alcohólico, señalando la relevancia de esta región en el control inhibitorio frente a estímulos relacionados con la sustancia de consumo. Estos resultados están en línea con estudios previos, en población general, donde se ha demostrado la modulación del contenido motivacional de los estímulos sobre la inhibición de respuesta (Boehler et al., 2012, 2014; Freeman & Aron, 2015; Freeman, Razhas, & Aron, 2014; Yanqing Wang et al., 2018). De forma más específica, los trabajos que emplearon medidas

de IRMf para caracterizar las bases neurales de esta modulación, informaron de un incremento de la actividad neural del GFI/ ínsula anterior en los ensayos en los que se debía inhibir una respuesta ante estímulos asociados a la obtención de una recompensa (Boehler et al., 2014; Yanqing Wang et al., 2018). Estos resultados, según Boehler et al. (2014), pueden ser interpretados teniendo en cuenta que el GFI y la ínsula anterior, además de jugar un papel en la inhibición de respuesta, forman parte de la red de saliencia (Jiang, Beck, Heller, & Egner, 2015; Seeley et al., 2007) y, por lo tanto, podrían estar jugando un papel clave a la hora de ajustar los procesos de control cognitivo a las demandas motivacionales del contexto (Seeley et al., 2007). En este sentido, un meta-análisis previo ha puesto de manifiesto la importancia de la ínsula anterior derecha en la detección de estímulos salientes, mientras que el GFI derecho sustentaría los procesos de control inhibitorio (Cai et al., 2014). Por tanto, es posible que la mayor actividad observada en el AB 47 derecha en el grupo BD esté señalando la presencia de diferencias asociadas al consumo de alcohol en la interacción entre procesos de control cognitivo y procesos de detección de saliencia; reflejadas, en nuestro caso, por la modulación del contenido alcohólico de los estímulos sobre la inhibición de respuesta. Además, cabe mencionar que Ames, Wong, et al. (2014) informaron de una mayor actividad de la ínsula anterior derecha durante la inhibición de respuesta ante imágenes de bebidas alcohólicas en jóvenes BD. Estos autores interpretaron sus resultados en términos de un procesamiento diferencial del contenido alcohólico de los estímulos entre ambos grupos, aludiendo al papel que se le ha otorgado a esta región cerebral en la interacción entre señales interoceptivas elicítadas por la percepción de estímulos salientes y los sentimientos subjetivos de deseo o necesidad de consumo (Naqvi & Bechara, 2009, 2010).

Por otra parte, los análisis de conectividad funcional durante la tarea Go/NoGo revelaron una mayor conectividad entre regiones asociadas a procesos de control inhibitorio en los jóvenes BD, en comparación con el grupo CN, en contraste con las hipótesis planteadas. De forma más específica, nuestros resultados revelaron una mayor conectividad en los BDs durante la inhibición exitosa (NoGo > Go) entre el GFI izquierdo y un clúster que incluía al GTS y al GTM

(AB 22) del mismo hemisferio. Además, se observó una mayor conectividad entre el GFS derecho y el giro occipital inferior izquierdo en los BDs durante la inhibición ante estímulos no alcohólicos (NoGo No-Alcohol > Go Alcohol). Teniendo en cuenta la ausencia de trabajos con jóvenes BDs que hayan explorado la conectividad funcional durante la realización de tareas de inhibición de respuesta, hemos establecido nuestras hipótesis a partir de los resultados de estudios con pacientes AUD, que informan de una menor conectividad entre regiones fronto-estriadas durante la inhibición de respuesta exitosa (Courtney et al., 2013). Nuestros datos parecen indicar que, de forma similar a los diferentes patrones observados en la respuesta neural durante la realización de tareas entre BDs y AUDs (hiperactivación vs. hipoactivación), la conectividad entre regiones críticas para la ejecución de estas tareas mostraría un patrón similar; con una mayor conectividad en el caso de los BDs y una menor conectividad en el caso de los AUDs (Courtney et al., 2013).

La ausencia de estudios en muestras de jóvenes BD dificulta, sin embargo, la interpretación de los hallazgos obtenidos. Además, las escasas investigaciones disponibles hasta la fecha que han examinado la conectividad funcional en RS de regiones involucradas en procesos de control motor y cognitivo, en BDs, muestran resultados contradictorios. En línea con nuestros hallazgos, Sousa et al. (2019) informaron de una mayor conectividad funcional, en jóvenes BD (vs. CN), en regiones asociadas a procesos de control ejecutivo implicadas en la realización de tareas de inhibición de respuesta (i.e. GFM). Por otra parte, un estudio previo reveló una menor conectividad funcional del NST, una región clave en el circuito fronto-estriado del control de respuestas motoras, con la corteza subgenual y con el estriado ventral en un grupo de jóvenes BD (Morris et al., 2016). Por último, los trabajos de RS en pacientes AUD informan, asimismo, tanto de una menor (Yaqi Wang et al., 2018; Weiland et al., 2014) como de una mayor (Galandra et al., 2019; Zhu et al., 2017, 2015) conectividad funcional en regiones asociadas a procesos de control cognitivo (p. ej., CPFdl, GFM). Dada la falta de consistencia entre las investigaciones publicadas hasta la fecha, la interpretación de nuestros resultados debe ser tomada con cautela hasta la publicación de nuevos trabajos centrados, de forma

específica, en la conectividad funcional durante la inhibición de respuesta en jóvenes BD.

No obstante, con el objetivo de proporcionar una interpretación funcional (tentativa) de nuestros resultados, consideramos oportuno atender a los hallazgos de meta-análisis previos sobre las regiones cerebrales implicadas en tareas de inhibición de respuesta. En estos trabajos se ha identificado, de forma consistente, la implicación del GTS, incluyendo al GTM, y del giro occipital inferior en tareas de control inhibitorio (Criaud & Boulinguez, 2013; Simmonds et al., 2008; Swick et al., 2011; Ruibin Zhang et al., 2017). Sin embargo, el papel de estas regiones durante la ejecución de este tipo de tareas no está, todavía, bien definido, sugiriéndose que estarían relacionadas, al menos parcialmente, con las demandas cognitivas de las tareas de inhibición (i.e. *Go/NoGo* y *Stop Signal*) (Criaud & Boulinguez, 2013; Simmonds et al., 2008; Swick et al., 2011).

Teniendo en cuenta que nuestra tarea implicaba procesos de identificación estimular compleja, es posible que las anomalías observadas en la conectividad funcional del grupo BD, reflejen diferencias entre los grupos en procesos cognitivos (atencionales y perceptivos) necesarios para la implementación de un control inhibitorio eficiente, tal y como se ha planteado en meta-análisis previos (véase Criaud & Boulinguez, 2013; Swick et al., 2011). En cuanto al GFI y el GTS/ GTM izquierdos se ha proporcionado evidencia acerca de la conectividad de estas regiones como parte de la red atencional ventral (Fox, Corbetta, Snyder, Vincent, & Raichle, 2006; Thomas Yeo et al., 2011); una red que, tal y como ha revelado un meta-análisis reciente, estaría implicada en la realización de tareas de inhibición de respuesta (Ruibin Zhang et al., 2017). A favor de esta posibilidad, Fuentes-Claramonte et al. (2016) observaron en una tarea *Go/NoGo*, con estímulos *Go* con diferentes frecuencias de presentación, que la actividad del GFI izquierdo estaba asociada con el procesamiento tanto de los estímulos *NoGo* como de los *Go* infrecuentes, señalando la implicación de esta región en el procesamiento de estímulos salientes (infrecuentes). Es posible, por tanto, que el patrón de conectividad observado en nuestros resultados refleje la implicación de estas regiones en la detección y el

procesamiento atencional de señales relevantes para la tarea (i.e. estímulos NoGo).

En cuanto a la mayor conectividad observada entre el GFS y el giro occipital inferior cabe mencionar que la ROI del GFS incluía, parcialmente, al córtex motor suplementario (AB 6) (Criaud & Boulinguez, 2013). Esta región se encuentra implicada en procesos de inhibición de respuestas motoras (Nachev, Kennard, & Husain, 2008; Swick et al., 2011; Ruibin Zhang et al., 2017), aunque también se ha destacado su papel en procesos de control cognitivo relacionados con cambios en la asociación entre señales visuales y acciones motoras (Nachev et al., 2008). Además, algunos trabajos han señalado que la activación del giro occipital inferior, durante los ensayos NoGo (vs. Go), podría reflejar un mayor procesamiento visual asociado a la saliencia de los ensayos de inhibición (Boehler, Appelbaum, Krebs, Chen, & Woldorff, 2011). Es posible, por tanto, que la mayor conectividad observada en el grupo BD esté reflejando diferencias relacionadas con procesos de control cognitivo requeridos durante el procesamiento visual de estímulos relevantes para la ejecución de la tarea (i.e. NoGo). No obstante, esta interpretación es especulativa y debería ser tomada con cautela.

En líneas generales, es posible que la mayor conectividad entre regiones que sustentan diferentes procesos cognitivos implicados en la inhibición de respuesta refleje, también, un mecanismo compensatorio que posibilite a los jóvenes con un patrón de consumo intensivo de alcohol alcanzar un rendimiento equiparable al del grupo CN.

Cabe mencionar en este punto que, teniendo en cuenta la modulación del contenido alcohólico sobre los procesos de inhibición de respuesta anteriormente descrita, sería esperable observar diferencias en la conectividad durante la inhibición de respuesta ante estímulos relacionados con el alcohol. Sin embargo, el análisis gPPI en el contraste NoGo Alcohol > Go No-Alcohol no reveló diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las ROIs exploradas. Estos resultados señalan la necesidad de la realización de nuevos estudios que ahonden en la modulación del contenido alcohólico de los estímulos sobre la conectividad de diferentes regiones cerebrales asociadas a procesos de control inhibitorio.

La presente investigación permite extender nuestro conocimiento acerca de las anomalías en los mecanismos neurales de la inhibición de respuesta, y su modulación por el contenido alcohólico de los estímulos, en un grupo de universitarios con un patrón de consumo BD. De forma más específica, nuestros resultados aportan nueva evidencia acerca del papel del GFI, así como de los patrones de conectividad de esta y otras regiones, durante la realización de una tarea Go/NoGo, como elementos importantes de cara a valorar el posible impacto del BD sobre un cerebro todavía en desarrollo.



5. ESTUDIO II: ESTUDIO DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO EN JÓVENES BD

5.1. PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS

En la introducción de esta tesis se ha destacado la relevancia del estudio de la conectividad funcional en RS para la caracterización de alteraciones neurofuncionales asociadas al consumo de alcohol (para una revisión, véase Dupuy & Chanraud, 2016; Sutherland et al., 2012). En esta misma línea, estudios recientes con jóvenes BD han comenzado a aportar evidencia acerca de la presencia de anomalías en la conectividad funcional en RS. Unido a esto, en el capítulo anterior, se han descrito las diferencias existentes en la conectividad funcional, durante la realización de una tarea de inhibición de respuesta, entre estudiantes con y sin un patrón de consumo intensivo de alcohol. Todos estos resultados parecen indicar que el BD podría estar asociado con anomalías en los patrones de conectividad funcional del cerebro.

El presente estudio pretende, de forma general, investigar la conectividad funcional en RS en jóvenes con un patrón de consumo BD, así como examinar las potenciales diferencias entre jóvenes con y sin este patrón de consumo. Para ello, consideramos necesario plantear, de forma previa, una breve descripción de las principales redes funcionales que han sido caracterizadas en RS, con el objetivo de poder contextualizar de forma adecuada los resultados obtenidos.

Tal y como se introdujo anteriormente (véase apartado 1.2.1.2, pág. 53), se ha demostrado que la actividad intrínseca del cerebro se organiza en redes funcionales, conformadas por un conjunto de regiones conectadas entre sí y distribuidas espacialmente, que constituyen las bases neurales de las diferentes funciones sensoriales, motoras y cognitivas (para una revisión, véase Buckner et al., 2013; Raichle, 2011; ver Figuras 5.1 y 5.2).

La primera red funcional identificada en RS fue la *red sensoriomotora* (Biswal et al., 1995), que incluye el giro precentral y postcentral, así como el área motora suplementaria (Damoiseaux et al., 2006; Rosazza & Minati, 2011; Thomas Yeo et al., 2011). En un estudio pionero, Biswal et al. (1995) registraron la actividad BOLD durante la realización de una tarea motora y en estado de reposo, observando que las oscilaciones de baja frecuencia en RS replicaban los patrones de actividad observados durante la realización de la tarea; un hallazgo que resultó fundamental para el establecimiento de las bases del estudio de las redes funcionales en RS.

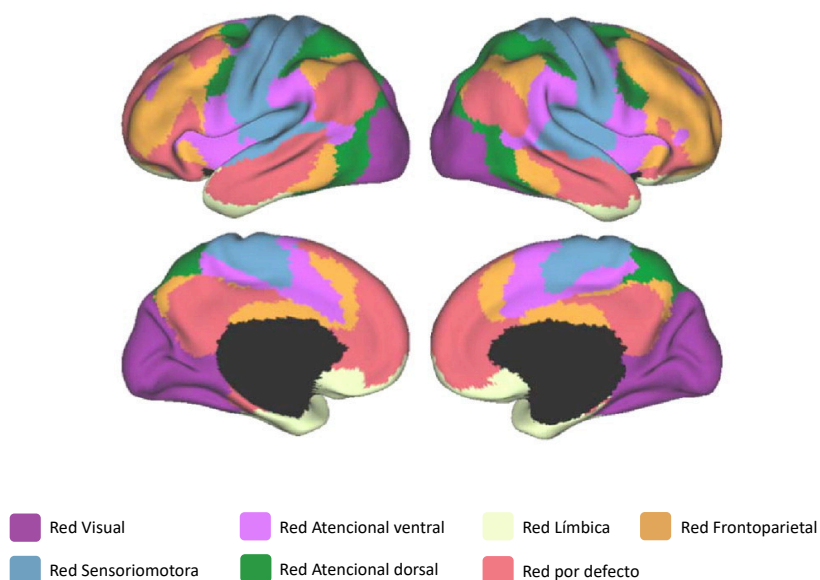


Figura 5.1. Redes en RS identificadas mediante un método de clustering a partir de una parcelación cortical. Adaptado de Thomas Yeo et al. (2011) con permiso de The American Physiological Society, Journal of Neurophysiology, licencia 4587100182664.

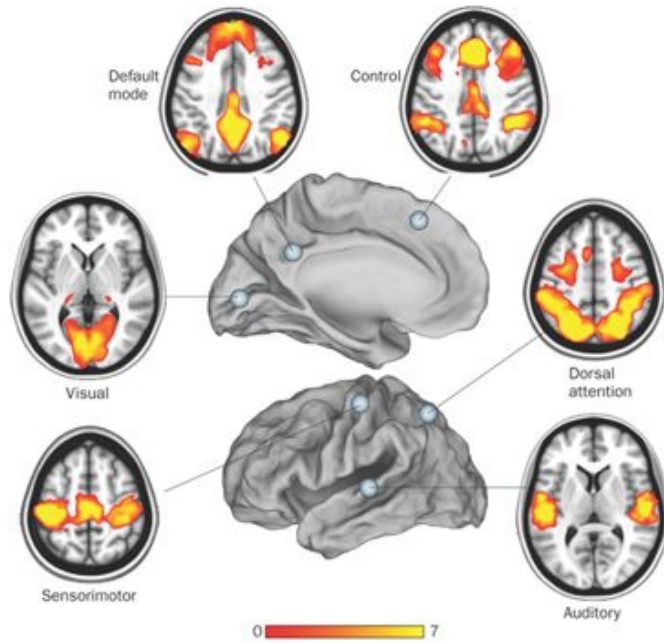


Figura 5.2. Redes observadas en RS con un enfoque basado en semilla (seed-based): Default mode (red por defecto, DMN), Control (red de control ejecutivo), Dorsal attention (red atencional dorsal), Auditory (red auditiva), Sensorimotor (red sensoriomotora), Visual (red visual). Adaptado de Zhang & Raichle (2010) con permiso de Springer Nature, Nature Reviews Neurology, licencia 4570261003196.

Con total seguridad, la red más extensamente estudiada en RS es la *red por defecto* o *default mode network* (DMN) (Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Raichle et al., 2001). Esta red se caracteriza por presentar una mayor actividad en RS que durante la realización de tareas específicas y se encuentra fuertemente anticorrelacionada (correlacionada de forma negativa) con redes funcionales encargadas del procesamiento de eventos exógenos (Fox et al., 2005; Raichle et al., 2001). Es más, los primeros datos acerca de la posible existencia de esta red fueron derivados de un meta-análisis de regiones cerebrales que presentaban una “desactivación” durante la realización de tareas (es decir, mayor activación durante la línea base o condición de control que durante la condición experimental) (Shulman et al., 1997). Posteriormente, un estudio de tomografía por emisión de positrones

demostró la activación conjunta de las regiones que constituyen la DMN en RS (Raichle et al., 2001). Los autores de este trabajo propusieron que esta red respondía al funcionamiento en línea base o por defecto del cerebro, más que a una situación de reposo o de ausencia de actividad, y de ahí que fuese denominada como la *default mode network* (Raichle et al., 2001; para una perspectiva histórica, véase Raichle & Snyder, 2007). Investigaciones posteriores han reforzado la idea de que existe una organización intrínseca del cerebro, en la que las diferentes regiones que conforman las redes funcionales están correlacionadas entre sí, a la vez que se encuentran anticorrelacionadas con otras redes (Fox et al., 2005). De este modo, la transición entre un estado de “reposo” y un estado de realización de tareas estaría determinada por una serie de cambios en la conectividad funcional de las diferentes regiones implicadas, más que por la presencia/ausencia de actividad en dichas áreas cerebrales (Sporns, 2011). Dentro de este esquema de activaciones contrapuestas, la DMN juega un papel fundamental en procesos mentales espontáneos, procesos de imaginación mental, en la auto-monitorización de estados internos, en la recuperación de eventos autobiográficos y en la imaginación de eventos futuros. Las principales regiones que componen esta red son el CCP y el CCA, el precuneus, la CPF medial (CPFm), así como el LPI y el lóbulo temporal medial (incluyendo el hipocampo y el giro parahipocampal) (para una revisión, ver Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Raichle, 2015; Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012).

En contraposición con la DMN, la *red de control ejecutivo* o *red frontoparietal* se ha descrito como la principal red que sustenta los procesos de control de conductas dirigidas a metas (Power & Petersen, 2013; Seeley et al., 2007; Vincent, Kahn, Snyder, Raichle, & Buckner, 2008). Esto ha sido confirmado tanto mediante registros realizados durante tareas altamente demandantes, como por análisis de correlación entre la actividad de esta red en RS y el rendimiento en tareas atencionales y de memoria de trabajo (Seeley et al., 2007). Las principales regiones que conforman esta red serían, fundamentalmente, la CPF lateral (dorsal y ventral) y la corteza parietal posterior, aunque también se ha observado la presencia de conexiones con la CPFm y

con regiones subcorticales como el tálamo o el caudado dorsal (Bressler & Menon, 2010; Seeley et al., 2007).

Más allá de la red de control ejecutivo, otras redes funcionales que juegan un papel clave en el ajuste al medio son la *red atencional dorsal* y la *red atencional ventral*, así como la *red de saliencia* o *red de control cíngulo-opercular*. La *red atencional dorsal* se define, habitualmente, como un conjunto de regiones frontales y parietales (principalmente, el SIP y los campos oculares frontales) que sustentan mecanismos atencionales implicados en la modulación *top-down* de procesos perceptivos (Corbetta & Shulman, 2002; Fox et al., 2006; Thomas Yeo et al., 2011). La *red atencional ventral*, de la misma manera que la dorsal, se identificó inicialmente en estudios basados en tarea (Corbetta & Shulman, 2002) y, posteriormente, se ha caracterizado en estado de RS (Fox et al., 2006; Thomas Yeo et al., 2011). Esta red incluye, entre otras, a la unión temporo-parietal y a la CPFvl, y está involucrada en la detección de eventos salientes o novedosos, especialmente cuando se presentan en localizaciones inesperadas (Corbetta & Shulman, 2002). Por otra parte, la denominada como *red de saliencia* (Seeley et al., 2007) o *red de control cíngulo-opercular* (Dosenbach et al., 2007) sería la encargada de movilizar los recursos atencionales y/o ejecutivos tras la detección de estímulos salientes, sirviendo de elemento regulador entre los procesos endógenos y los exógenos (Bressler & Menon, 2010; Seeley et al., 2007), especialmente entre la actividad de la DMN y la de las redes dirigidas a la ejecución de tareas (p. ej., red de control ejecutivo y atencional dorsal) (Goulden et al., 2014; Sridharan, Levitin, & Menon, 2008). Esta red, compuesta fundamentalmente por la CCA dorsal y la ínsula anterior extendiéndose al opérculo frontal (aI/fO, *anterior insula/frontal operculum*), se encuentra extensamente conectada con estructuras subcorticales encargadas de procesos motivacionales. Es necesario señalar, en este punto, que existe un importante solapamiento en la literatura de RS entre la red atencional ventral (Fox et al., 2006; Thomas Yeo et al., 2011) y la de saliencia (Seeley et al., 2007), con regiones como la ínsula anterior presentes en ambas redes, e incluso, con algunos estudios identificándolas como una única red (Kucyi, Hove, Esterman, Hutchison, & Valera, 2016; Thomas Yeo et al., 2011).

Estrechamente relacionadas con el funcionamiento de la red de saliencia se encuentran la *red de recompensa* y la *red de procesamiento emocional*. La *red de recompensa*, conformada por regiones subcorticales y corticales como el NAcc, el estriado ventral, la corteza subgenual del CCA, la CPFvm y la COF, está involucrada en la evaluación del valor subjetivo de los estímulos, así como en la anticipación y recepción de recompensas (Zilverstand et al., 2018). Por su parte, la *red de procesamiento emocional* presenta como nodo central a la amígdala, así como conexiones entre esta región y regiones frontales (p. ej., CCA o COF). Esta red soporta tanto el procesamiento de diferentes dimensiones de los estímulos afectivos, como procesos de regulación emocional (Hariri, Mattay, Tessitore, Fera, & Weinberger, 2003; Perlman & Pelphrey, 2011). No obstante, debido a las múltiples conexiones de esta región con otras áreas del cerebro, no está claro si la amígdala forma parte de una red de procesamiento emocional independiente (Perlman & Pelphrey, 2011) o si, por el contrario, podría estar integrada en la red de saliencia (Bressler & Menon, 2010) o en una red límbica más amplia (Thomas Yeo et al., 2011).

De este modo, los datos aportados por el estudio de la conectividad funcional en RS a lo largo de los últimos años han permitido avanzar considerablemente en nuestro conocimiento de la organización funcional del cerebro. En el caso concreto del consumo de alcohol, estudios recientes han empezado revelar algunos de sus posibles efectos sobre los patrones de conectividad funcional. Tal y como se encuentra descrito en el apartado 1.6.2 (pág. 113), se ha informado de alteraciones en la conectividad funcional de pacientes con AUD, de bebedores sociales y de riesgo, de adolescentes con un consumo moderado de alcohol, así como de jóvenes BD.

En cuanto a la asociación entre anomalías en la conectividad funcional en RS y un patrón de consumo BD los escasos estudios existentes informaron de alteraciones en la conectividad de regiones asociadas a distintas redes funcionales, incluyendo: la red atencional ventral, la red de procesamiento emocional, la red de recompensa y la red de saliencia, la red de control ejecutivo, así como entre el NST, una estructura previamente asociada a procesos de control de respuestas

motoras, y regiones de la red de recompensa (i.e. corteza subgenual y estriado ventral).

Concretamente, Herman et al. (2018) informaron que el patrón BD estaba asociado con una menor conectividad del giro supramarginal con otras regiones de la red atencional ventral. Por otra parte, Crane et al. (2018) observaron que los participantes con mayores niveles de consumo de alcohol presentaban una menor conectividad entre la amígdala y la COF. Asimismo, Arienzo et al. (2019) informaron de la presencia de una menor conectividad entre el CFI y el hipocampo izquierdo junto con una mayor conectividad entre el caudado y el CCA y la COF, así como entre el NAcc y la COF. Estos resultados se interpretaron como una alteración en los patrones de conectividad de la red de recompensa y de la red de saliencia que podría estar reflejando posibles cambios en los procesos de atribución de valor motivacional. Por su parte, Sousa et al. (2019) informaron de anomalías en la red de control ejecutivo, reflejadas como una mayor conectividad funcional del GFM en los BDs comparados con un grupo de abstemios. Por último, el trabajo de Morris et al. (2016) ha permitido caracterizar la conectividad del circuito fronto-estriado de control de respuestas motoras en un grupo de BDs, señalando la existencia de una menor conectividad funcional del NST con la corteza subgenual del giro cingulado y con el estriado ventral (para una revisión más detallada de los artículos descritos, véase apartado 1.5.3, pág. 106).

No obstante, la evidencia derivada de estudios con población BD es todavía escasa con resultados que incluyen, únicamente, un reducido conjunto de regiones, lejos de los hallazgos informados desde investigaciones de IRM estructural y/o funcional en jóvenes con un consumo intensivo de alcohol. Así, por ejemplo, resulta llamativa la escasez de trabajos previos centrados en evaluar la conectividad funcional de regiones asociadas a procesos de control cognitivo o al procesamiento de recompensas. A su vez, pese a que la conectividad funcional de la DMN ha sido explorada en un trabajo mediante MEG (Correas et al., 2016), no se han publicado hasta la fecha estudios de IRMf que hayan examinado, en jóvenes BD, la conectividad de la DMN; una red habitualmente asociada a anomalías en población con AUD y trastornos por abuso de sustancias (para una revisión, véase

Zhang & Volkow, 2019). Esta escasez de estudios plantea numerosas cuestiones acerca de las posibles anomalías presentes en la conectividad funcional de jóvenes con este patrón de consumo (véase el apartado 1.6.2, pág. 113).

Con el objetivo de dar respuesta a alguno de estos interrogantes, en el presente estudio se pretende explorar la conectividad funcional en una muestra de BDs. Específicamente, se evaluará la conectividad funcional de las principales redes funcionales en RS desde dos aproximaciones metodológicas diferentes: métodos basados en semilla (*seed-to-voxel* y *ROI-to-ROI*) y métodos basados en la separación ciega de fuentes (ICA, *independent component analysis*). Para la realización de los análisis *seed-to-voxel* y *ROI-to-ROI*, se han definido como ROIs regiones que constituyen nodos de las principales redes funcionales en RS: DMN, red de control ejecutivo, red atencional dorsal, red de saliencia, red de recompensa y red de procesamiento emocional (para una aproximación similar ver Müller-Oehring et al., 2015, 2018), así como regiones de la red de control inhibitorio, debido a las anomalías en la actividad BOLD observadas, en esta misma muestra, durante la ejecución de una tarea Go/NoGo (ver Estudio I). En lo referido a los métodos de separación ciega de fuentes, se han realizado análisis ICA sobre la actividad BOLD en RS, con el objetivo de obtener una mejor caracterización de las principales redes funcionales a nivel de todo el cerebro.

Basados en la evidencia de estudios previos, esperamos observar una mayor conectividad funcional en los BDs (vs. CN) entre regiones de la red de saliencia y de la red de recompensa (Arienza et al., 2019), así como una menor conectividad funcional en áreas de la red de procesamiento emocional (Crane et al., 2018). Por otra parte, esperamos observar anomalías en la conectividad de la DMN asociadas al consumo intensivo de alcohol, aunque, en este caso, es difícil establecer una dirección concreta de las potenciales alteraciones debido a la ausencia de estudios de IRMf en BDs que hayan explorado la conectividad en esta red, así como a las inconsistencias en la dirección de las alteraciones observadas en estudios en pacientes con AUD (p.ej., Chanraud et al., 2011; Müller-Oehring et al., 2015; Zhu et al., 2015). Por último, en relación con las regiones asociadas a las redes que

sustentan procesos de control cognitivo e inhibitorio se esperan observar anomalías en la conectividad funcional en los BDs, en comparación con sus pares control. No obstante, resulta complejo realizar una hipótesis concreta acerca de la dirección de dichas anomalías, teniendo en cuenta las inconsistencias entre estudios previos, en los que se ha informado tanto de una menor (Arienzo et al., 2019; Morris et al., 2016) como de una mayor (Sousa et al., 2019) conectividad en diferentes regiones asociadas a la ejecución de tareas de inhibición de respuesta.

5.2. MATERIAL Y MÉTODO

5.2.1. Muestra

A partir del proceso de selección de la muestra, tal y como está descrito en el apartado 3.1 del capítulo de Material y Método, se registraron imágenes de IRMf en RS de 85 estudiantes universitarios (18-19 años). De los 85 participantes inicialmente seleccionados, 12 de ellos fueron excluidos por problemas técnicos durante el registro de IRMf en RS, 7 fueron excluidos debido a un excesivo movimiento y otro fue excluido por la baja calidad de sus imágenes, que no permitió el correcto preprocesado de las mismas. Por tanto, la muestra final incluida en los análisis constaba de 65 participantes divididos en un grupo de BDs ($n = 31$) y un grupo control ($n = 34$) (ver Tabla 5.1 para una descripción de las variables de consumo de la muestra).

5.2.2. Adquisición de las imágenes de IRMf

Al inicio de la adquisición de las imágenes se presentó, por medio de unas gafas compatibles con RM, una pantalla de instrucciones, seguida de una cruz de fijación central de color blanco, sobre un fondo gris. Se instruyó a los participantes para que permaneciesen con los ojos abiertos y la mirada fija en la cruz de fijación mientras trataban de no elaborar ningún pensamiento concreto (la descripción del equipo de IRM y del sistema de estimulación empleado puede consultarse en el apartado 3.3.1 del capítulo de Material y Método, pág. 134).

Las imágenes funcionales fueron adquiridas mediante una secuencia de gradiente eco-planar (EPI) potenciada en T2* con los siguientes parámetros de adquisición: tiempo de repetición/tiempo de eco (TR/TE) = 3000/ 30 ms, ángulo de rotación = 87°; *field of view* (FOV) = 230 × 230 mm; tamaño de vóxel = 3 mm³; 45 cortes axiales; para cada participante se registraron 200 volúmenes (4 volúmenes adicionales “dummy” fueron descartados al inicio de la sesión) (tiempo de adquisición = 10 min). A su vez, se adquirieron imágenes anatómicas de alta resolución mediante una secuencia T1W/3D TFE (*Turbo Field Echo*) con los siguientes parámetros de adquisición: TR/TE = 7,7/ 3,4 ms; ángulo de rotación = 8°; FOV = 240 mm; tamaño de vóxel = 0,8 mm³; 200 cortes transversales (tiempo de adquisición = 7 min).

Tabla 5.1. Variables de consumo de la muestra incluida en el Estudio II (media y desviación típica).

| | Controles | BDs |
|---|--------------|---------------|
| <i>n</i> (mujeres) | 34 (16) | 31 (19) |
| Edad | 18,12 ± 0,33 | 18,13 ± 0,34 |
| Movimiento medio durante el registro (mm) | 0,13 ± 0,05 | 0,13 ± 0,04 |
| Edad de inicio de consumo de alcohol* | 16,22 ± 1,17 | 15,23 ± 1,15 |
| Puntuación AUDIT*** | 1,85 ± 2,66 | 9,79 ± 4,61 |
| Número de episodios de BD en los últimos 6 meses*** | 1,06 ± 1,91 | 22,61 ± 10,89 |
| Promedio de bebidas por ocasión de consumo*** | 2,0 ± 1,59 | 6,73 ± 2,26 |

* $p < 0,05$

*** $p \leq 0,001$

AUDIT: *Alcohol Use Disorders Identification Test*

Episodio de BD: Consumo de ≥ 7 (5 en mujeres) unidades de bebida estándar (UBE, 10 g de alcohol) en una única ocasión.

5.2.3. Procesado y Análisis de las imágenes de IRMf

El preprocesado de las imágenes de cada sujeto se realizó en SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) implementado en Matlab (versión 2012a; The Mathworks, Inc., Natick, MA). En primer lugar, se descartaron los 5 primeros volúmenes, registrados durante la presentación de la pantalla de instrucciones. En segundo lugar, se reorientaron las imágenes para establecer su origen estereotáxico en la comisura anterior. A continuación, se aplicó una corrección temporal (*slice timing*) y se corrigieron los efectos asociados al movimiento dentro del escáner mediante la realineación de los volúmenes funcionales respecto a un volumen de referencia (primer volumen de la serie). Una vez completado este paso, se llevó a cabo el corregistro de la imagen funcional promedio con la imagen anatómica y se normalizaron las imágenes funcionales al espacio estándar MNI, utilizando los parámetros obtenidos de la segmentación y normalización de la imagen anatómica. Por último, se aplicó un filtro *gaussiano* de 7 mm (FWHM) para realizar un suavizado espacial de las imágenes funcionales. Una vez finalizado el preprocesado de las imágenes, se inspeccionaron una a una para verificar que los pasos realizados se habían completado de forma satisfactoria. En este punto, se detectó un problema en las imágenes de uno de los participantes que finalmente fue excluido de los análisis.

5.2.3.1. Análisis basados en semilla (*seed-to-voxel* y *ROI-to-ROI*)

El control de las variaciones en la señal BOLD asociadas a factores de no interés (p. ej., ruido derivado del movimiento, la señal asociada a tejidos diferentes de la sustancia gris, fluctuaciones en la señal debidas a cambios fisiológicos lentos, etc.), merece una consideración especial cuando se trata de estudios sobre RS. Con el fin de eliminar de la señal BOLD la variabilidad derivada de distintas fuentes de ruido (regresores de no interés), se importaron las imágenes preprocesadas a la toolbox de SPM *conn* (versión 18.a; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012), con la que también se realizaron los análisis estadísticos de primer y segundo nivel (para un resumen de los pasos de preprocesado

y análisis, véase Figura 5.4). Específicamente, se empleó el método aCompCor (*anatomical component-based noise correction method*; Behzadi, Restom, Liau, & Liu, 2007) con el fin de realizar un análisis de componentes principales que permitió aislar las fluctuaciones de la señal asociada a tejidos cerebrales distintos a la SG, como la SB o el líquido cefalorraquídeo (LCR); como resultado, se obtuvieron 16 componentes para ambos tipos de tejidos. A continuación, se incluyeron como regresores de no interés los 6 parámetros derivados de la corrección del movimiento, así como la primera derivativa temporal y los efectos cuadráticos (24 regresores). Además, se empleó la herramienta ART (*Artifact Detection Tool*, implementada en *conn*) para identificar todos los volúmenes que excediesen el umbral de 0,5 mm de movimiento de volumen a volumen (*Framewise Displacement*, FD). Esta práctica, conocida como *scrubbing*, es relativamente habitual en los estudios de RS y ha demostrado su eficacia a la hora de reducir el impacto que el movimiento tiene sobre los análisis de conectividad funcional (Power et al., 2014). Indicar, en este punto, la especial sensibilidad de los datos de RS ante los efectos espurios del movimiento, tal y como se ha demostrado en trabajos previos (Muschelli et al., 2014; Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012; Van Dijk, Sabuncu, & Buckner, 2012). Debido a esto, se establecieron diferentes umbrales para tratar de minimizar el posible efecto del movimiento (sobre la señal de interés). En primer lugar, se excluyeron de los análisis estadísticos a aquellos participantes que superasen los 3 mm y/o los 3° de movimiento absoluto en los parámetros de traslación y rotación derivados del realineamiento ($n = 2$). Asimismo, se excluyeron a todos los sujetos que presentasen un número de volúmenes considerados como *outliers* ($FD > 0,5$ mm) mayor al 20%¹ (i.e. > 39 volúmenes) del total del estudio ($n = 4$).

Por otra parte, con el objetivo de eliminar las fluctuaciones de la señal BOLD fuera del rango de las frecuencias de interés, se aplicó un filtro de paso de banda (0,01 – 0,08 Hz). Finalmente, se eliminaron las tendencias lineales de la señal (*linear detrending*) para suprimir las

¹ Para un criterio similar ver Hu et al. (2018).

variaciones en la línea base de la señal BOLD asociadas a cambios fisiológicos lentos o a ruido asociado al movimiento que no se hubiese podido controlar previamente.

Para la realización de los análisis *seed-to-voxel* y *ROI-to-ROI* se definieron, siguiendo una aproximación similar a Müller-Oehring et al. (2015, 2018), una serie de ROIs centradas en los nodos de las principales redes funcionales: i) la corteza cingulada posterior (CCP) para la red por defecto (DMN); ii) el giro frontal superior (GFS) para la red de control ejecutivo; iii) la corteza cingulada anterior (CCA) para la red de saliencia; iv) el lóbulo parietal superior (LPS) para la red atencional dorsal; v) el núcleo accumbens (NAcc) para la red de recompensa; y vi) la amígdala para la red de procesamiento emocional. Estas ROIs se definieron a partir de las regiones correspondientes del atlas *Anatomical Automatic Labeling* (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) implementado en *conn*, excepto para la red de recompensa (NAcc). En este caso, se generó una esfera de 6 mm para cada hemisferio con el centro en las coordenadas $x = 9, y = 6, z = -4$ (derecha) y $x = -9, y = 6, z = -4$ (izquierda) (MNI), tomando como referencia estudios previos (Müller-Oehring et al., 2015; Neto, Oliveira, Correia, & Ferreira, 2008) (Figura 5.3).

Además, se seleccionaron como ROIs regiones asociadas la inhibición de respuesta (LPI derecho, GFI derecho e izquierdo, GFM derecho y GFS derecho) previamente identificadas por un meta-análisis de tareas Go/NoGo (Criaud & Boulinguez, 2013). Para definir estas ROIs se generaron esferas de 10 mm con el centro en las coordenadas informadas en este meta-análisis, tras su transformación al espacio MNI (Tabla 4.2, pág. 148).

Por último, con el objetivo de examinar las potenciales anomalías en la conectividad entre las regiones definidas como parte de una red implicada en el control inhibitorio en el meta-análisis de Criaud y Boulinguez (2013), se realizaron análisis *ROI-to-ROI* a partir de las regiones anteriormente descritas.

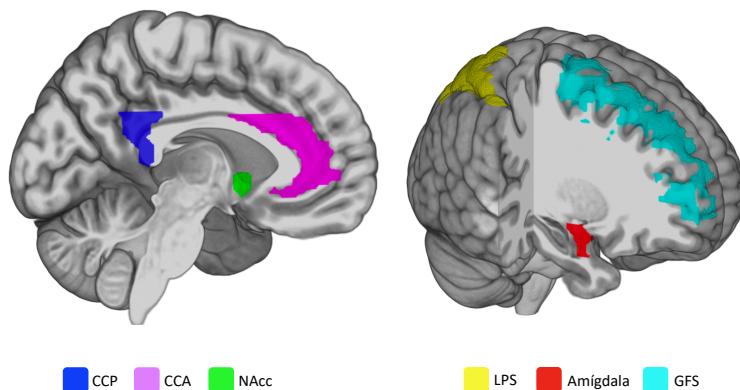


Figura 5.3. Máscaras anatómicas empleadas como regiones semilla.

Para los análisis *seed-to-voxel* se calcularon coeficientes de correlación bivariada de Pearson entre las series temporales de la señal BOLD extraídas de cada una de las ROIs y las series temporales del resto de vóxeles del cerebro. A partir de estos coeficientes de correlación se obtuvieron, previa transformación a puntuaciones z de Fisher, los mapas de conectividad funcional para cada uno de los participantes (primer nivel). Estos mapas se incluyeron en un análisis de segundo nivel, con un doble objetivo: evaluar los patrones de conectividad presentes en ambos grupos, a través de una prueba t para una muestra, y, a su vez, explorar las potenciales diferencias entre los grupos en la conectividad funcional de las ROIs evaluadas, mediante una prueba t para muestras independientes. En ambos casos, se utilizó un umbral de significación de $p < 0,001$ sin corregir a nivel de vóxel y un umbral de significación de $p < 0,05$ corregido por múltiples comparaciones mediante FWE a nivel de clúster. En todos los análisis de segundo nivel, se incluyó como covariable el sexo de los participantes. Con el fin de identificar y denominar las diferentes regiones cerebrales de la forma más consistente y precisa posible se empleó la herramienta *xjview* (<http://www.alivelearn.net/xjview>) implementada en Matlab.

A su vez, para los análisis *ROI-to-ROI*, se extrajeron las series temporales de la señal BOLD de cada una de las ROIs, con el objetivo de calcular los coeficientes de correlación bivariada de Pearson entre

cada par de ROIs, para posteriormente transformarlos en puntuaciones z (mediante la transformación de Fisher). En primer lugar, las puntuaciones z obtenidas se sometieron a una prueba t para una muestra, con el objetivo de explorar si las correlaciones observadas entre cada par de ROIs eran estadísticamente significativas en el conjunto de la muestra. Además, se analizaron las posibles diferencias entre los grupos en la conectividad de cada par de ROIs, a través de la realización de pruebas t para muestras independientes. Debido a que en estos análisis se comprobó la significación estadística de 10 correlaciones distintas, se estableció como umbral de significación para las pruebas t una $p < 0.05$ corregida por múltiples comparaciones mediante FDR (*False Discovery Rate*). Además, se incluyó el sexo de los participantes como covariable con el objetivo de controlar la variabilidad de los datos asociada a esta variable.

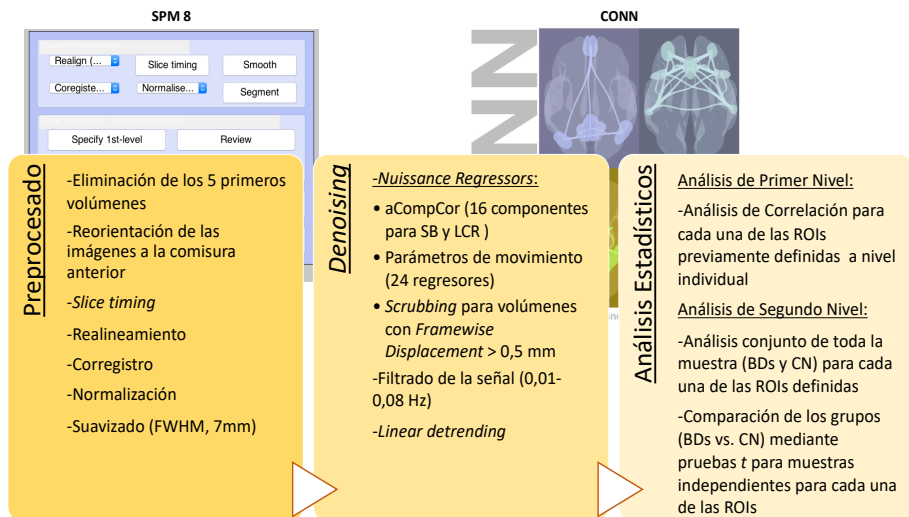


Figura 5.4. Resumen de los pasos de preprocesado y análisis estadísticos de los análisis basados en semilla (*seed-to-voxel* y *ROI-to-ROI*).

5.2.3.2. Análisis de componentes independientes (ICA)

Para la realización del ICA, tal y como se comentó en el apartado 3.2.2.3 del capítulo de Material y Método (pág. 129), es necesario

descomponer la señal BOLD en un número de componentes que capturen parte de las características de la señal atendiendo a su distribución topográfica y a su curso temporal. Con este objetivo, se importaron las imágenes previamente preprocesadas (realineadas, normalizadas y suavizadas) a la toolbox GIFT (*Group ICA of fMRI Toolbox*, v4.0b, <http://icatb.sourceforge.net>) implementada en Matlab (versión 2012a) para la extracción y selección de los ICs de interés (para un resumen de los pasos de preprocesado y análisis, véase Figura 5.5).

En primer lugar, se estimó el número de componentes a extraer mediante el *minimum description length criteria* (MDL; Li, Adalı, & Calhoun, 2007), quedando establecido en 29 ICs. Una vez definido el número de ICs, se realizaron una serie de pasos destinados a reducir la dimensionalidad de los datos para incrementar la exactitud del ICA. Para ello, se llevó a cabo una normalización de la intensidad de los vóxeles y se realizó un análisis de componentes principales (ACP). El ACP permite reducir el volumen de datos contenidos en la señal original, transformándolos en una serie de componentes, que posteriormente se reducirán al número de componentes estimado siguiendo un procedimiento en dos pasos: i) se realizó un ACP sobre los volúmenes registrados para cada uno de los sujetos con el fin de extraer el número máximo de componentes estimado para cada sujeto; ii) se concatenaron las imágenes de los 66 sujetos en un único conjunto de datos y se llevó a cabo un nuevo ACP para reducir el número de componentes al número de componentes medio obtenido en la muestra. Entonces, se llevó a cabo la descomposición de la señal BOLD en sus correspondientes ICs mediante el algoritmo *InfoMax* (Bell & Sejnowski, 1995), y se realizaron 50 iteraciones de los análisis utilizando el método ICASSO (Himberg, Hyvärinen, & Esposito, 2004) para obtener una medida adecuada de la estabilidad de los ICs. Finalmente, se estimaron los mapas espaciales y las series temporales de cada IC para cada uno de los sujetos, empleando el algoritmo GICA 3 como método de reconstrucción de los datos de cada uno de los sujetos de la muestra.

El análisis ICA se caracteriza por ser un tipo de análisis dirigido por los datos, y como tal, algunos de los ICs derivados de este tipo de

análisis pueden no corresponderse con la actividad neural del cerebro asociada a una red o a un proceso cognitivo específico; así, es habitual encontrar entre los ICs extraídos un importante número de componentes relacionados con artefactos derivados de ruido fisiológico y/o del impacto del movimiento dentro del equipo de RM. Con el objetivo de seleccionar los componentes asociados a la señal neural de interés, se siguieron los siguientes pasos, basados en estudios previos (Costumero et al., 2017; Herman et al., 2018; Kim et al., 2009; Reineberg, Andrews-Hanna, Depue, Friedman, & Banich, 2015): i) se excluyeron de posteriores análisis aquellos ICs cuyo índice de estabilidad (I_q , estimado mediante ICASSO) fuese $< 0,9$; ii) se realizó un análisis de correlación entre el mapa espacial de cada IC y los mapas probabilísticos proporcionados por SPM para la SG, la SB y el LCR, eliminándose, de posteriores análisis, aquellos ICs que mostraron un valor de $r^2 > 0,02$ con la SB o una $r^2 > 0,05$ con el LCR, o un coeficiente de correlación mayor con la SB o el LCR que con la SG; iii) se realizó un análisis de correlación entre cada uno de los ICs y cada una de las 7 redes funcionales estimadas por Thomas Yeo et al. (2011); todos los ICs que no alcanzasen un coeficiente de correlación de al menos $r > 0,25$ con alguna de las 7 redes funcionales fueron excluidos de posteriores análisis (este paso ayudó, además, a identificar de forma más precisa la correspondencia entre cada IC y su red asociada); iv) finalmente, se realizó una inspección visual de los mapas espaciales de cada componente, así como del rango de frecuencias de los componentes y el ratio entre la potencia de las altas y las bajas frecuencias (ver Calhoun & de Lacy, 2017), con el objetivo de excluir aquellos ICs asociados a artefactos o ruidos fisiológicos que hubiesen sobrevivido a los anteriores pasos de cribado.

A continuación, para los ICs seleccionados, se generaron mapas espaciales a nivel de la muestra completa (prueba t de una muestra) en SPM8, estableciendo el umbral de significación en $p < 1 \times 10^{-13}$ corregido por múltiples comparaciones mediante FDR, para determinar las principales regiones que forman parte de cada uno de los ICs. Posteriormente, se realizaron análisis de comparación entre grupos (pruebas t para muestras independientes) para explorar si existían diferencias en las redes funcionales identificadas. Con el objetivo de

restringir estos análisis a las regiones que formaban parte de cada IC para el conjunto de la muestra, los mapas de comparación entre grupos se enmascararon con una máscara funcional generada para cada IC a nivel de toda la muestra y se estableció el umbral de significación en $p < 0,001$ sin corregir a nivel de vóxel y $p < 0,05$ corregido por múltiples comparaciones mediante FWE a nivel de clúster. Además, tanto para los análisis de toda la muestra como para los de comparación entre grupos, se incluyó el sexo de los participantes como covariable de no interés.

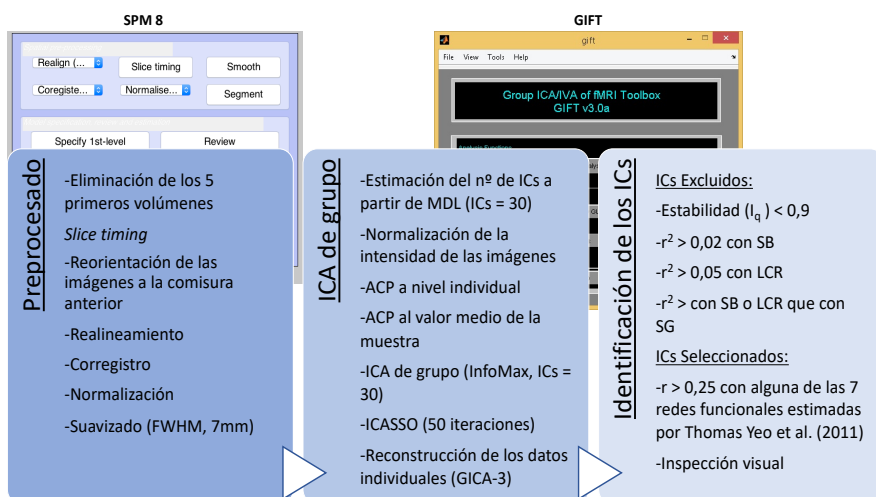


Figura 5.5. Representación de los pasos de preprocesado y extracción de los componentes en el análisis ICA.

5.2.4. Variables de consumo y análisis de correlación

En primer lugar, se realizó una prueba chi cuadrado para confirmar que no existían diferencias entre los grupos en el número de hombres y mujeres. A continuación, a través de pruebas t , se examinaron las posibles diferencias entre los grupos en un conjunto de variables de consumo de alcohol, entre las que se incluían: las puntuaciones medias en el AUDIT, el número de episodios de BD en los últimos 6 meses, el promedio de bebidas por ocasión de consumo y la edad de inicio de consumo de alcohol. Posteriormente, se extrajeron los coeficientes de

correlación (valores de conectividad) de aquellos clústers que hubiesen revelado diferencias entre los grupos (BD vs. CN), con el objetivo de investigar la relación entre la conectividad funcional y distintas variables de consumo. Para ello, se realizaron análisis de correlación bivariada de Pearson entre los valores de conectividad y el número de episodios de BD en los últimos 6 meses (como medida de la intensidad del patrón de consumo BD) y la edad de inicio de consumo de alcohol. La realización de estos análisis se llevó a cabo mediante el programa SPSS Statistics, version 21 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

5.3. RESULTADOS

5.3.1. Análisis *seed-to-voxel* en las ROIs de las redes funcionales en estado de reposo

De forma general, los resultados de los análisis *seed-to-voxel* para el conjunto de la muestra (BD y CN) permitieron identificar una correlación significativa entre cada una de las ROIs definidas y el resto de las regiones que forman parte de sus redes funcionales. Estos resultados reflejan un patrón de conectividad similar al observado en estudios previos (ver Müller-Oehring et al., 2015), validando la utilidad de las ROIs definidas como nodos de las diferentes redes exploradas. Por otra parte, los análisis de comparación entre grupos revelaron diferencias asociadas al patrón de consumo de alcohol (BD vs. CN) en la DMN, en la red de control ejecutivo, la red atencional dorsal y la red de recompensa.

Red por defecto

El análisis de conectividad conjunto para ambos grupos reveló que el CCP se encontraba conectado con el precuneus, la CPFm, el CCA, regiones temporales (incluyendo el hipocampo) y regiones parieto-occipitales laterales (Tabla 5.2, Figura 5.6A). Estas regiones han sido señaladas previamente como parte de la red por defecto (Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001; para una revisión, véase Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012).

La comparación entre grupos reveló una mayor conectividad, en el grupo BD frente al grupo CN, entre el CCP y el GFS, extendiéndose al GFM izquierdo y entre el CCP y el giro occipital medio lateral izquierdo, extendiéndose al precuneus (AB 19) (Tabla 5.3, Figura 5.7).

Redes de integración y control cognitivo

Los resultados obtenidos mostraron que, para la red de control ejecutivo, la red de saliencia y la red atencional dorsal, las ROI definidas correlacionaban de manera significativa con regiones previamente identificadas como parte de cada una de las redes. Específicamente, el GFS (red de control ejecutivo) se encontraba conectado con otras regiones frontales (p. ej., GFI, GFM, COF, CCA), con regiones parietales, temporales y occipitales (Tabla 5.2, Figura 5.6A). El CCA (red de saliencia), a su vez, estaba conectado con la CCP, la ínsula, la corteza opercular y los ganglios basales, entre otras regiones corticales y subcorticales (Tabla 5.2, Figura 5.6A). Por último, el LPS, como ROI de la red atencional dorsal, mostró una conectividad significativa con los campos oculares frontales, con regiones sensoriomotoras, con estructuras temporales, parietales y occipitales, así como con regiones prefrontales (Tabla 5.2, Figura 5.6B).

Por otra parte, los análisis de comparación entre grupos mostraron diferencias significativas en la conectividad del GFS derecho y del LPS izquierdo. Concretamente, los BDs (vs. CN) mostraron una mayor conectividad entre el GFS y la corteza frontal medial (AB 10) derecha extendiéndose a la CCA, así como una menor conectividad entre el LPS y el GTM/ GTS del hemisferio izquierdo (AB 22) (Tablas 5.3 y 5.4, Figuras 5.8 y 5.9).

Redes de procesamiento motivacional y emocional

En primer lugar, el análisis conjunto para ambos grupos reveló que el NAcc, definido como ROI de la red de recompensa, se encontraba conectado bilateralmente con la CPFm, con el CCA, la ínsula y la COF, así como con regiones subcorticales como otros núcleos de los ganglios basales, el hipocampo o la amígdala (Tabla 5.2, Figura 5.6B). Por otra parte, la amígdala (red de procesamiento emocional) mostró una conectividad significativa con regiones temporales mediales (p. ej., hipocampo), con regiones de la red de saliencia (i.e. CCA, ínsula y

corteza opercular), además de con otras regiones subcorticales (p. ej., ganglios basales) (Tabla 5.2, Figura 5.6B).

La comparación entre grupos reveló, a su vez, una menor conectividad en los BDs (vs. CN) entre el NAcc izquierdo y un clúster que incluía al giro postcentral, precentral y parte de la corteza opercular izquierda y entre el NAcc izquierdo y el precuneus, extendiéndose al LPS derecho (Tabla 5.4, Figura 5.10).



Tabla 5.2. Resultados de los análisis *seed-to-voxel* en las ROIs (máscaras anatómicas) evaluadas en el conjunto de la muestra.

| Red evaluada | x | y | z | k | t |
|---|-----|-----|-----|-------|-------|
| <u>Red por defecto (CCP)</u> | | | | | |
| CCP/ Precuneus/ Corteza Parieto-Occipital Lateral/ Giro Angular/ Giro Supramarginal/ Giro cíngulado medio/ Hipocampo/ Tálamo/ Corteza Parahipocampal/ Cuneus/ Cerebelo (bilat.) | -6 | -44 | 26 | 15689 | 46,05 |
| Polo frontal/ CCA/ GFM/ GFS/ CPFm/ COF (bilat.) | 0 | 66 | -4 | 4807 | 10,16 |
| Corteza Parahipocampal/ Hipocampo/ Giro Fusiforme (der.) | 28 | -32 | -12 | 402 | 5,66 |
| GFS/ GFM (der.) | 22 | 38 | 46 | 247 | 5,58 |
| GTM/ GTI (der.) | 62 | -8 | -20 | 253 | 5,31 |
| GTM/ GTI (izq.) | -58 | -10 | -18 | 144 | 4,72 |
| <u>Red de control ejecutivo (GFS)</u> | | | | | |
| GFS/ GFM/ Polo Frontal (GFI, GFM)/ CPFm/ CCA/ AMS/ COF/ Giro Precentral (bilat.) | -26 | 60 | 20 | 29953 | 18,16 |
| Cerebelo/ Corteza Occipital (GOI, GOM)/ Giro Angular/ Giro Lingual/ Giro Fusiforme/ GTI/ GTM/ GTS (bilat.) | 48 | -64 | -38 | 18856 | 13,6 |
| LPI/ Giro Angular/ Corteza Occipital Lateral/ Giro Supramarginal/ GTM/ GTS (izq.) | -52 | -56 | 40 | 2075 | 11,11 |
| GTI/ GTM/ GTS (izq.) | -54 | -12 | -36 | 1867 | 7,38 |
| CCM/ CCP | 0 | -26 | 44 | 183 | 5,32 |
| Precuneus/LPS (bilat.) | 6 | -60 | 50 | 507 | 5,19 |

| Red evaluada | x | y | z | k | t |
|--|-----|-----|-----|-------|-------|
| Red de saliencia (CCA) | | | | | |
| CCA/ Polo Frontal/ Ínsula/ CCM/ CCP/ GFS/ GFM/ Córtex Opercular/ Precuneus/ COF/ AMS/ CPFm/ GFI/ Caudado/ Precuneus/ Tálamo/ Putamen/ GTS/ Amígdala/ NAcc (bilat.) | -4 | 34 | 18 | 31838 | 35,42 |
| Corteza Parahipocampal/ Hipocampo/ Giro Lingual (der.) | 28 | -30 | -12 | 347 | 5,95 |
| Cerebelo (izq.) | -44 | -56 | -44 | 207 | 5,39 |
| Corteza Parahipocampal/ Giro Lingual/ Hipocampo (izq.) | -22 | -26 | -20 | 176 | 5,06 |
| GTM/GTS (der.) | 60 | -14 | -16 | 153 | 4,87 |
| Red atencional dorsal (LPS) | | | | | |
| LPS/ Precuneus/ Corteza Occipital Lateral/ Giro Postcentral/ LPI/ Giro Supramarginal/ GTI/ GTM/ GTS/ Giro Angular/ Giro Fusiforme/ Cerebelo/ Corteza Parahipocampal (bilat.) | -20 | -72 | 50 | 23210 | 23,39 |
| GFS/ GFM/ Giro Precentral/ AMS/ Campos Oculares Frontales (der.) | 24 | -2 | 54 | 2061 | 12,28 |
| GFS/ GFM/ Giro Precentral/ AMS/ Campos Oculares Frontales (izq.) | -24 | -4 | 60 | 2487 | 11,84 |
| GTI/ GTM/ Giro Fusiforme/ Cerebelo/ Corteza Parahipocampal (der.) | 36 | -40 | -38 | 5159 | 11,21 |
| Polo Temporal (GTI/ GTM/ GTS) (der.) | 42 | 8 | -44 | 391 | 6,57 |
| Giro Precentral/ GFI/ Corteza Opercular (der.) | 54 | 8 | 30 | 187 | 6,5 |
| Polo Frontal/ GFM/ GFI (der.) | 42 | 46 | -14 | 298 | 5,78 |

| Red evaluada | x | y | z | k | t |
|--|-----|-----|-----|-------|-------|
| Red de recompensa (NAcc) | | | | | |
| NAcc/ CCA/ Caudado/ CPfm/ Tálamo/ Putamen/ Ínsula/ GFI/ GFS/ COF/ Opérculo frontal/ Corteza Parahipocampal/ Globo Pálido/ Amígdala/ Hipocampo/ AMS (bilat.) | -10 | 6 | -2 | 12935 | 37,64 |
| Red de procesamiento emocional (Amígdala) | | | | | |
| Amígdala/ GTS/ Putamen/ Corteza Parahipocampal/ Giro Postcentral/ Ínsula/ GTM/ Giro Fusiforme/ Giro Precentral/ Polo Temporal (GTI/ GTM/ GTS)/ GFI/ Hipocampo/ Giro Supramarginal/ LPI/ Caudado/ CCA/ COF/ Tálamo/ Cerebelo/ Precuneus/ GFM/ NAcc/ Globo Pálido/ AMS/ GOM (bilat.) | -24 | 0 | -18 | 35816 | 41,76 |
| CCM/ AMS/ Giro Postcentral/ Giro Precentral (bilat.) | -2 | 2 | 30 | 2894 | 6,92 |
| GTM/ Corteza Occipital Lateral (izq.) | -54 | -76 | 14 | 412 | 6,15 |
| GFI | 44 | 36 | 6 | 140 | 5,01 |
| GTM/ Corteza Occipital Lateral (der.) | 54 | -68 | 12 | 283 | 4,88 |

Nota. Umbral de significación $p < 0,001$ sin corregir a nivel de vóxel y de $p < 0,05$ corregido mediante FWE a nivel de clúster.

AMS: área motora suplementaria; CCA: corteza cingulada anterior; CCM: corteza cingulada media; CCP: corteza cingulada posterior; CPfm: corteza prefrontal medial; COF: corteza orbitofrontal; GFI: giro frontal inferior; GFM: giro frontal medio; GFS: giro frontal superior; GOI: giro occipital inferior; GOM: giro occipital medio; GTI: giro temporal inferior; GTM: giro temporal medio; GTS: giro temporal superior; LPI: lóbulo parietal inferior; LPS: lóbulo parietal superior; NAcc: núcleo accumbens. bilat: bilateral; der: derecha; izq: izquierda

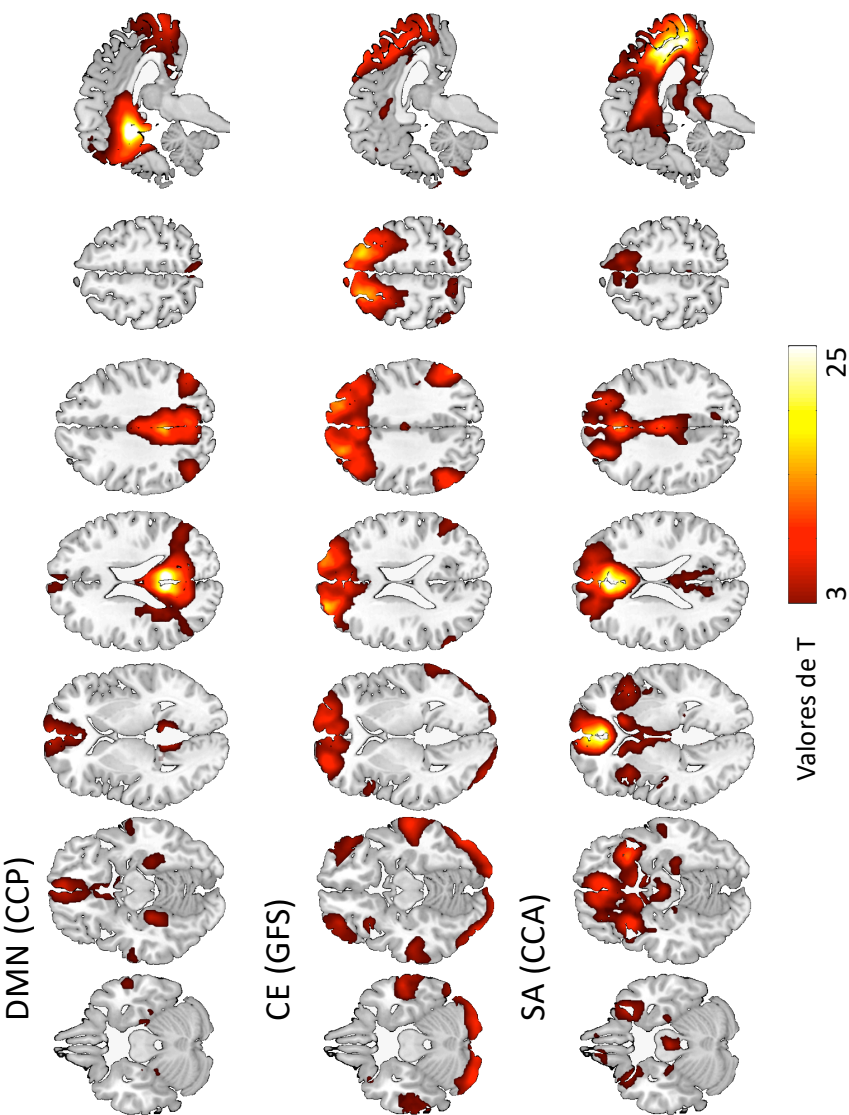


Figura 5.6. A) Análisis seed-to-voxel: activación de las redes exploradas en el conjunto de la muestra ($p_{unc} < 0,001$ a nivel de voxel y $p_{FWE} < 0,05$ a nivel de clúster). DMN: red por defecto (ROI en el córtex cingulado posterior, CCP); CE: red de control ejecutivo (ROI en el giro frontal superior, GFS); SA: red de saliencia (ROI en el córtex cingulado anterior, CCA).

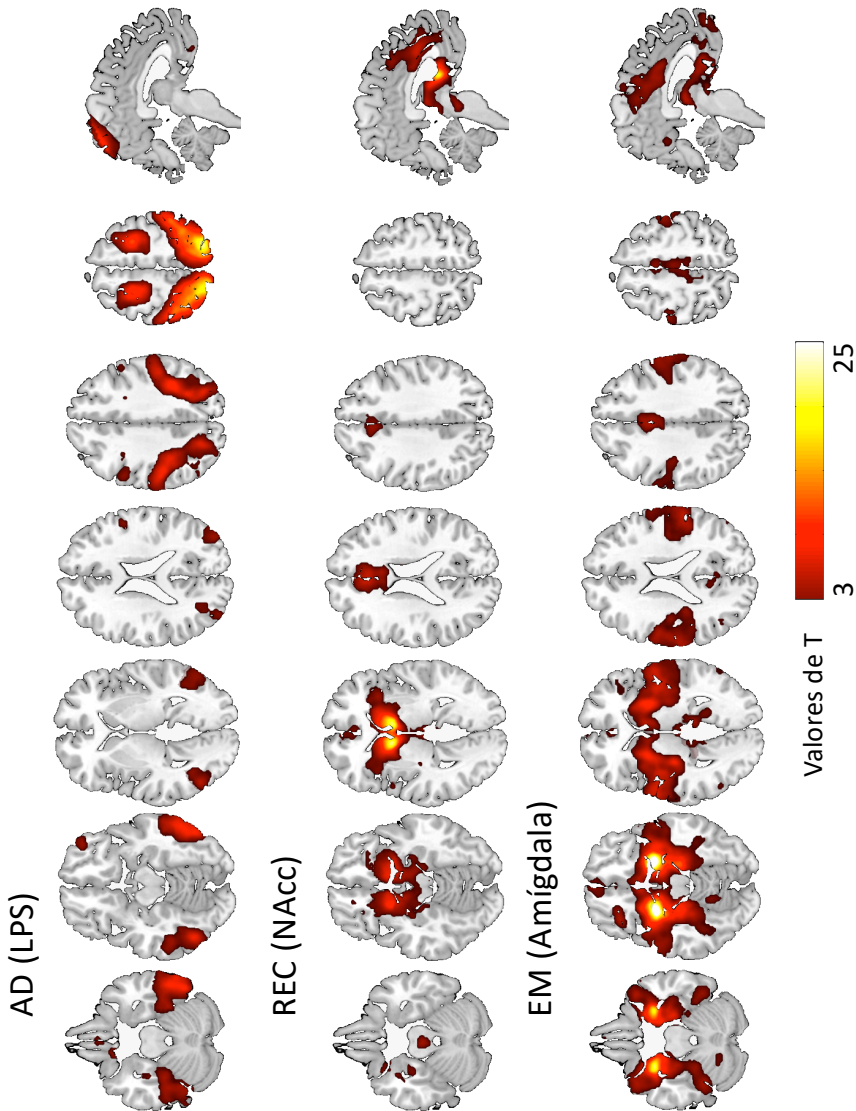


Figura 5.6. B) Análisis seed-to-voxel: activación de las redes exploradas en el conjunto de la muestra ($p_{unc} < 0,001$ a nivel de voxel y $p_{FWE} < 0,05$ a nivel de clúster). AD: red atencional dorsal (ROI en el lóbulo parietal superior, LPS); REC: red de recompensa (ROI en el núcleo accumbens, NAcc); EM: red de procesamiento emocional (ROI en la amígdala).

Tabla 5.3. Análisis *seed-to-voxel*: regiones que mostraron una conectividad funcional significativamente mayor en el grupo BD (vs. grupo CN) en el análisis con máscaras anatómicas.

| ROI | Región | x | y | z | k | t |
|-----------------|--|-----|-----|----|-----|------|
| CCP | | | | | | |
| BD > CN | GFS/ GFM (AB 8; izq.) | -20 | 20 | 42 | 202 | 4,62 |
| | Giro Occipital medio/ Precuneus (AB 19; izq.) | -28 | -80 | 40 | 216 | 4,08 |
| GFS der. | | | | | | |
| BD > CN | Corteza Prefrontal Medial/ CCA (AB 10; der.) | 6 | 52 | 6 | 189 | 5,05 |

Nota. Umbral de significación $p < 0,001$ sin corregir a nivel de vóxel y de $p < 0,05$ corregido mediante FWE a nivel de clúster.

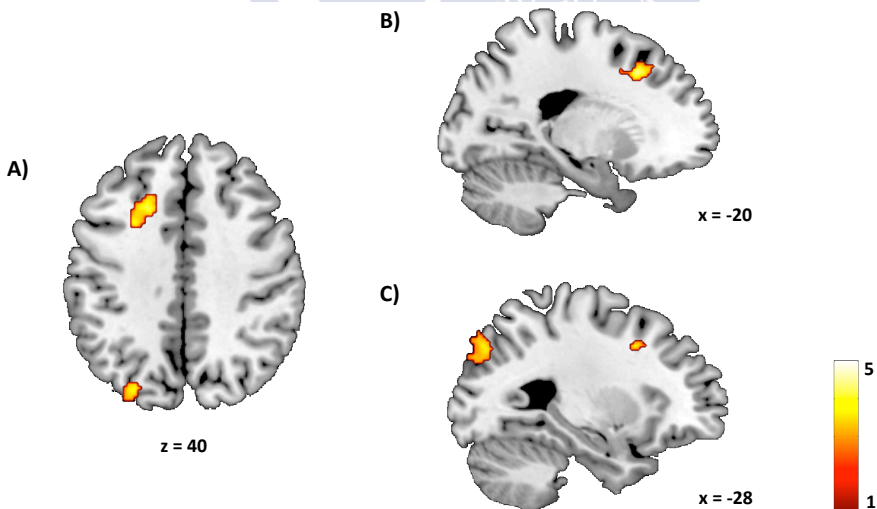


Figura 5.7. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad funcional del CCP (ROI de la red por defecto) con el GFS/GFM izquierdo (A, B) y con el giro occipital medio izquierdo/precuneus (A, C) ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t .

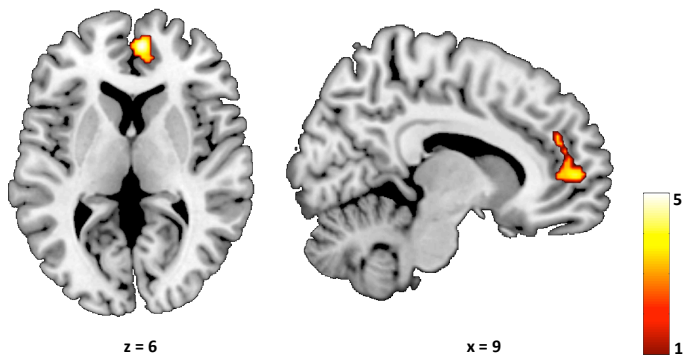


Figura 5.8. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad funcional del GFS derecho (ROI de la red de control ejecutivo) con la corteza prefrontal medial y la CCA ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t .

Tabla 5.4. Análisis *seed-to-voxel*: regiones que mostraron una conectividad funcional significativamente menor en el grupo BD (vs. CN) en el análisis con máscaras anatómicas.

| ROI | Región | x | y | z | k | t |
|-------------------------|--|-----|-----|----|-----|------|
| <u>LPS izq.</u> | | | | | | |
| BD < CN | GTM/ GTS (AB 22; izq.) | -70 | -34 | 6 | 140 | 4,77 |
| <u>NAcc izq.</u> | | | | | | |
| BD < CN | Giro Postcentral/ Precentral/ Corteza Opercular (AB 6; izq.) | -66 | -14 | 36 | 374 | 4,95 |
| | Precuneus/ LPS (AB 7; der.) | 16 | -62 | 58 | 147 | 4,75 |

Nota. Umbral de significación $p < 0,001$ sin corregir a nivel de vóxel y de $p < 0,05$ corregido mediante FWE a nivel de clúster.

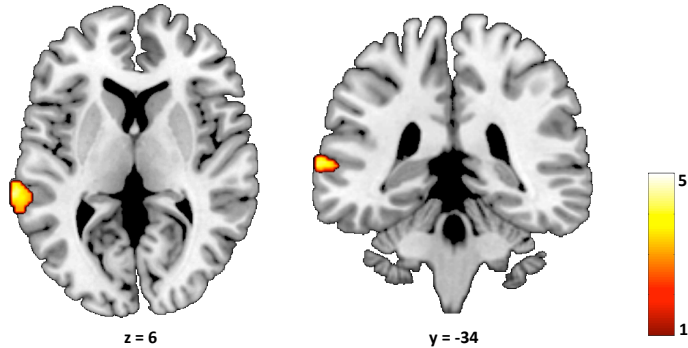


Figura 5.9. Diferencias de grupo (BD < CN) en la conectividad funcional del LPS izquierdo (ROI de la red atencional dorsal) con el GTM/GTS izquierdo ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t .

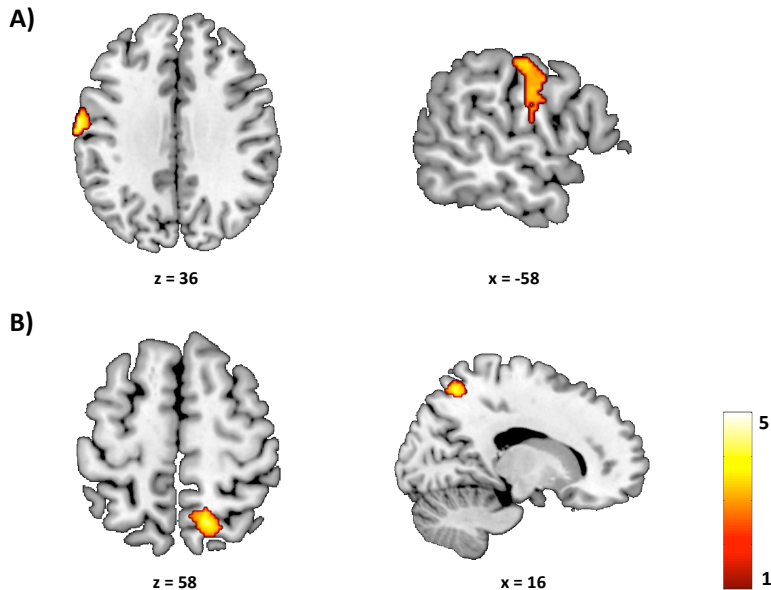


Figura 5.10. Diferencias de grupo (BD < CN) en la conectividad funcional del NAcc izquierdo (ROI de la red de recompensa) con el giro post/precentral izquierdo (A) y con el precuneus/LPS derecho (B) ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t .

Análisis de correlación

Los análisis de correlación revelaron asociaciones significativas entre el número de episodios de BD en los últimos 6 meses y los valores de conectividad de las ROIs que mostraron diferencias entre ambos grupos. Específicamente, se observó una correlación positiva para el conjunto de la muestra entre: i) el CCP, como ROI de la DMN, y el GFS izquierdo ($r = 0,375$, $p = 0,002$) y el giro occipital medio, extendiéndose al precuneus izquierdo ($r = 0,333$, $p = 0,007$); ii) el GFS derecho y la corteza frontal medial (AB 10) ($r = 0,431$, $p < 0,001$). Por otra parte, se observó una correlación negativa significativa entre el número de episodios de BD en los últimos 6 meses y los valores de conectividad de: i) el LPS izquierdo, como ROI de la red atencional dorsal, y el GTM/ GTS (AB 22) ($r = -0,444$, $p < 0,001$); y ii) el NAcc izquierdo con el giro postcentral/precentral izquierdo ($r = -0,32$, $p = 0,009$) y con el precuneus, extendiéndose al LPS derecho izquierdo ($r = -0,511$, $p < 0,001$).

No se observaron, sin embargo, correlaciones significativas entre los valores de conectividad y la edad de inicio de consumo de alcohol.

5.3.2. Análisis de conectividad en regiones de la red de control

inhibitorio

5.3.2.1. Análisis ROI-to-ROI

En primer lugar, los análisis *ROI-to-ROI* en el conjunto de la muestra permitieron observar que las regiones previamente definidas como parte de la red de control inhibitorio estaban significativamente conectadas entre sí (ver Tabla 5.5). En concreto, el LPI presentó correlaciones significativas con todas las demás regiones (GFI, GFM y GFS), exhibiendo una correlación positiva con el GFI derecho y el GFM, así como una correlación negativa con el GFI izquierdo y el GFS. La ROI del GFI derecho mostró, además, correlaciones positivas con el GFI izquierdo y el GFM, mientras que el GFM mostró una asociación positiva con el GFS (ver Figura 5.11).

Los análisis de comparación de grupos (BD vs. CN), por su parte, no revelaron diferencias significativas en la conectividad funcional entre ninguna de las ROIs evaluadas.

Tabla 5.5. Análisis *ROI-to-ROI*: resultados de la prueba *t* de una muestra realizada en los coeficientes de correlación (como medida de la conectividad) de cada par de ROIs.

| ROIs | <i>t</i> | <i>p</i> < 0,05 FDR |
|---------------------|----------|---------------------|
| LPI – GFI der. | 2,19 | 0,045 |
| LPI – GFI izq. | -3,12 | 0,004 |
| LPI – GFM | 6,09 | < 0,001 |
| LPI – GFS | -6,24 | < 0,001 |
| GFI der. – GFI izq. | 20,05 | < 0,001 |
| GFI der. – GFM | 3,4 | 0,002 |
| GFM – GFS | 4,82 | < 0,001 |

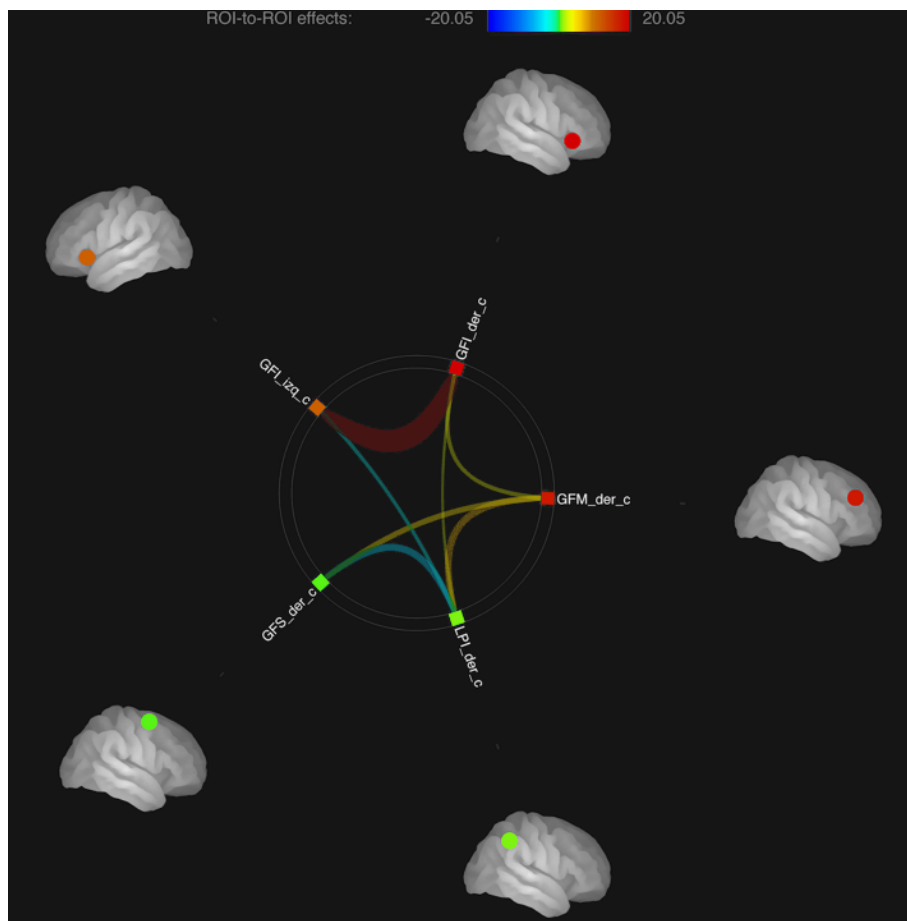


Figura 5.11. Anillos de conectividad funcional entre las ROIs definidas. Correlaciones estadísticamente significativas (prueba t de una muestra) corregidas por múltiples comparaciones (FDR). El grosor de las uniones y la escala de colores hace referencia al tamaño (valor de t) y a la dirección del efecto (i.e. los colores cálidos reflejan correlaciones positivas, mientras que los colores fríos representan correlaciones negativas).

5.3.2.2. Análisis *seed-to-voxel*

Los análisis de conectividad entre las regiones asociadas al control inhibitorio y el resto del cerebro mostraron diferencias significativas en la conectividad de ambos grupos. De forma específica, se observó una menor conectividad del grupo BD comparado con el grupo CN entre el GFI izquierdo y regiones post y precentrales, incluyendo a la corteza cingulada media y al área motora suplementaria. Por otra parte, los BDs mostraron una mayor conectividad que sus pares control entre: i) el GFS derecho y el putamen, extendiéndose a la ínsula posterior, del hemisferio izquierdo; y ii) el LPI derecho y un clúster que incluía al GFS y al GFM derecho (AB 8) (ver Tabla 5.6 y Figuras 5.12, 5.13 y 5.14).

Tabla 5.6. Regiones de la red de control inhibitorio que mostraron diferencias significativas entre los grupos (BD vs. CN) en los análisis *seed-to-voxel*.

| ROI | Región | x | y | z | k | t |
|-----------------------|--|-----|-----|----|-----|------|
| <u>GFI izq</u> | | | | | | |
| BDs < CN | CC media / Área Motora Suplementaria / Giro Precentral (AB 31 / 6; izq.) | -16 | -24 | 60 | 405 | 4,54 |
| | Giro Postcentral / Giro Precentral (AB 3 / 4; izq.) | -42 | -20 | 52 | 282 | 4,23 |
| <u>GFS der</u> | | | | | | |
| BDs > CN | Putamen / Insula posterior (izq.) | -24 | 2 | 12 | 173 | 5,04 |
| <u>LPI der</u> | | | | | | |
| BDs > CN | GFS / GFM (AB 8; der.) | 18 | 22 | 44 | 224 | 4,65 |

Nota. Umbral de significación $p < 0,001$ sin corregir a nivel de vóxel y de $p < 0,05$ corregido mediante FWE a nivel de clúster.

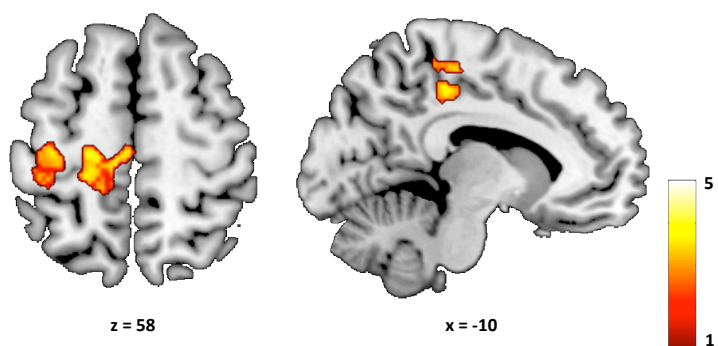


Figura 5.12. Diferencias de grupo (BD < CN) en la conectividad del GFI izquierdo con la corteza cingulada media y con el giro pre y postcentral izquierdo ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t .

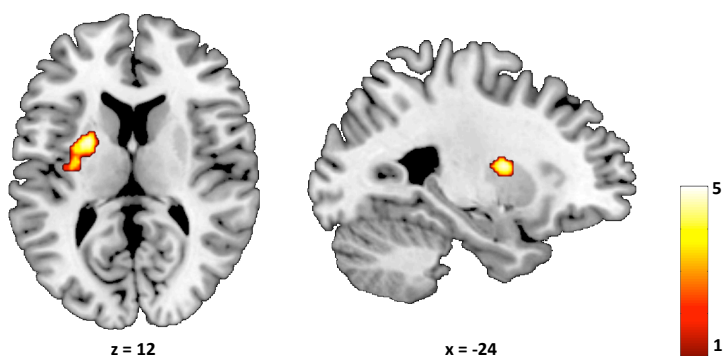


Figura 5.13. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad del GFS derecho con el putamen izquierdo ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t .

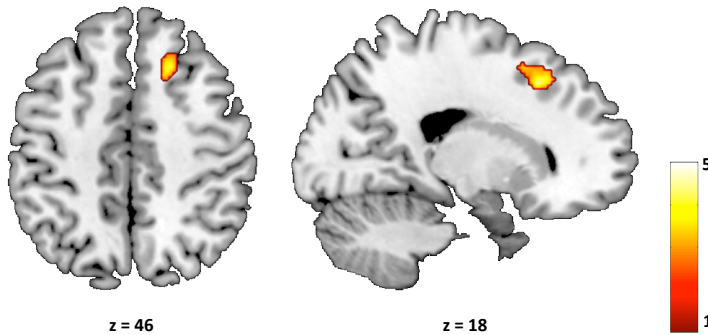


Figura 5.14. Diferencias de grupo (BD > CN) en la conectividad del LPI derecho con el GFS/GFM derecho ($p < 0,05$, FWE a nivel de clúster). La escala de color representa los valores de t .

Análisis de correlación

Los análisis de correlación revelaron una correlación significativa en el conjunto de la muestra entre el número de episodios de BD en los últimos 6 meses y los valores de conectividad de las ROIs que mostraron diferencias entre los grupos: GFI izquierdo con la corteza cingulada media ($r = -0,395$, $p = 0,001$) y con el giro post/ precentral ($r = -0,258$, $p = 0,038$) del hemisferio izquierdo; GFS derecho y el putamen izquierdo ($r = 0,489$, $p < 0,001$); LPI derecho y el GFS extendiéndose al GFM ($r = 0,432$, $p < 0,001$).

Por otra parte, no se observaron correlaciones significativas entre los valores de conectividad y la edad de inicio de consumo de alcohol.

5.3.3. Análisis de componentes independientes

En primer lugar, se realizaron análisis para identificar las diferentes redes funcionales en RS en el conjunto de la muestra. Así, partiendo de la propuesta previamente mencionada de Thomas Yeo et al. (2011), se obtuvieron 13 ICs asociados a 6 de las 7 redes funcionales de referencia (red visual, red sensoriomotora, red atencional dorsal, red atencional ventral, red frontoparietal y red por defecto o DMN). A continuación, se presentan los 13 ICs seleccionados, agrupados en función de las 6 redes funcionales identificadas.

Red visual

A partir de los análisis se identificó a los IC 1, IC 2 e IC 13 como parte de la red visual (ver Figura 5.15). Los tres ICs mostraron activaciones bilaterales en diferentes regiones de la corteza occipital, con el IC 1 y el IC 2 mostrando un patrón de activación más ventral e incluyendo regiones visuales primarias, mientras que el IC 13 reveló activaciones tanto ventrales como dorsales extendiéndose hasta el surco intraparietal.

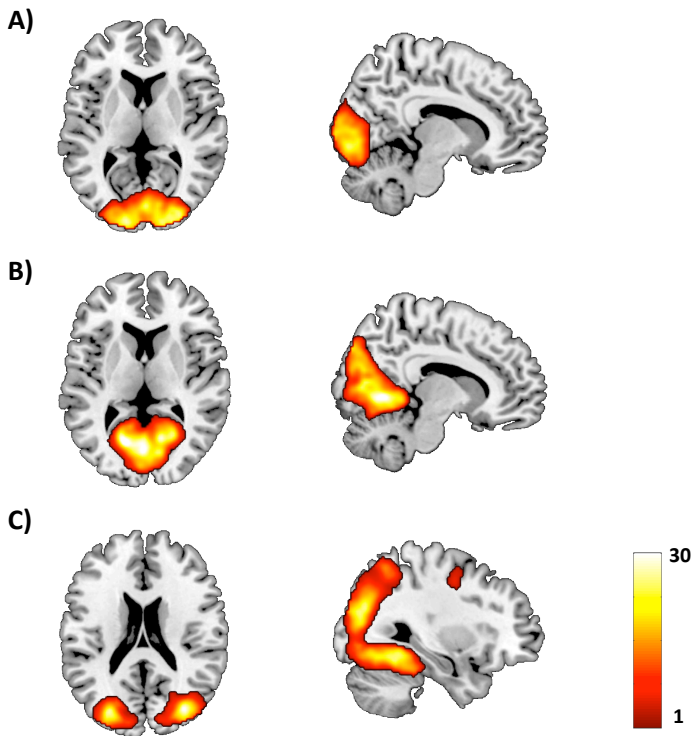


Figura 5.15. Mapas espaciales de los ICs 1 (A), 2 (B) y 13 (C) asociados a la red visual en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t .

Red sensoriomotora

Como parte de la red sensoriomotora se identificaron tres ICs diferentes (IC 4, IC 16, IC 17) (Figura 5.16). Mientras que el IC 4 se corresponde con la distribución espacial típica de esta red, siguiendo las regiones informadas en estudios previos, los ICs 16 y 17, parecen constituir un agregado de regiones pertenecientes a la red sensoriomotora y a la red auditiva. Debido a que en el modelo de referencia no se establece una red auditiva, y a que ambos componentes mostraron un valor de r por encima del umbral establecido ($r = 0,346$ y $r = 0,306$, respectivamente) finalmente se clasificaron como parte de la red sensoriomotora.

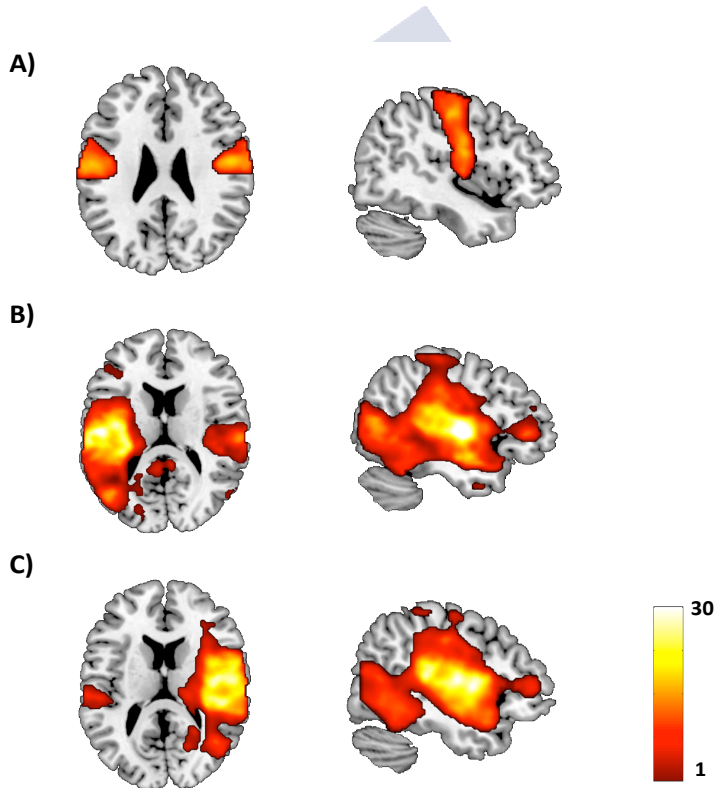


Figura 5.16. Mapas espaciales de los ICs 4 (A), 16 (B) y 17 (C) asociados a la red sensoriomotora en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t .

Red por defecto (DMN)

Para la DMN se identificaron dos componentes con una distribución espacial similar a la descrita en la literatura (IC 15 e IC 19). El IC 15 se correspondía, fundamentalmente, con la porción anterior de la DMN e incluía regiones como la CPFm y la CCA rostral (ver Figura 5.17 A). Por su parte, el IC 19 presentó un patrón de activación que incluía al precuneus, la corteza occipital lateral extendiéndose al giro angular, al GTS y al LPI, así como parte de la CPFm (Figura 5.17).

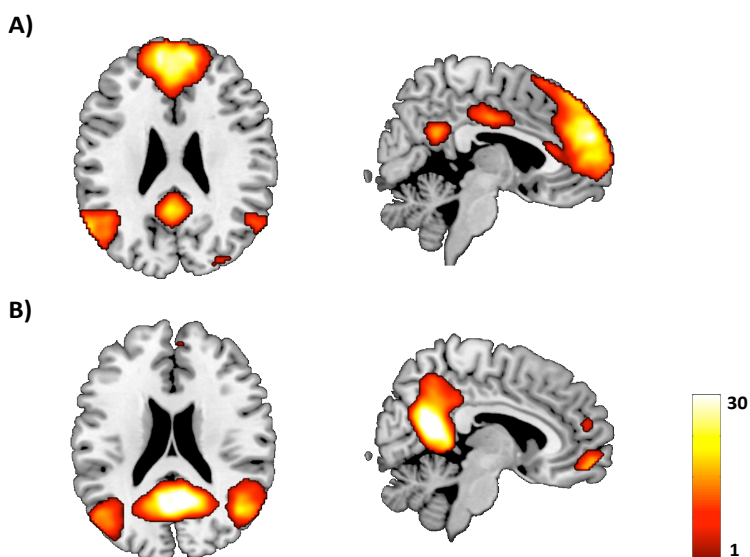


Figura 5.17. Mapas espaciales de los ICs 15 (A) y 19 (B) asociados a la DMN en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t .

Red atencional dorsal

En el caso de la red atencional dorsal, se identificó a un único IC de interés (IC 7; Figura 5.18). En este caso, se trataba de un componente bilateral que incluía a regiones como el LPS, los campos oculares frontales o el precuneus.

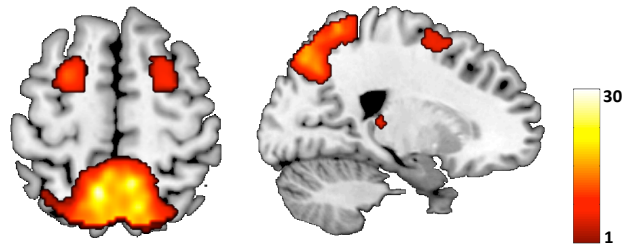


Figura 5.18. Mapas espaciales del IC 7 asociado a la red atencional dorsal en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t .

Red atencional ventral

Como parte de la red atencional ventral se clasificó el IC 8 (Figura 5.19). Este componente se caracterizaba por presentar activaciones bilaterales en regiones del GTS y de la CFI, extendiéndose a la ínsula anterior y al GFM.

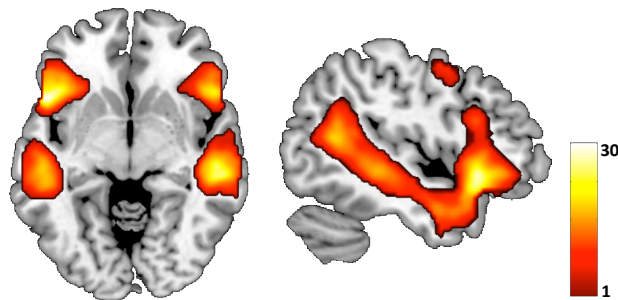


Figura 5.19. Mapas espaciales del IC 8 asociado a la red atencional ventral en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t .

Red frontoparietal

Se identificaron tres componentes distintos (IC 11, IC 12 e IC 29) asociados a la red frontoparietal de control cognitivo (ver Figura 5.20). El IC 11 y el IC 12 presentaron un patrón de conectividad similar al

habitualmente asociado a esta red. En ambos componentes se observó un conjunto de estructuras que incluían la corteza parietal, la CPFdl y el precuneus, entre otras. Por otra parte, el IC 29 reveló una distribución espacial relativamente atípica que incluía únicamente la porción frontal de la red, de forma bilateral, así como parte de CPFm.

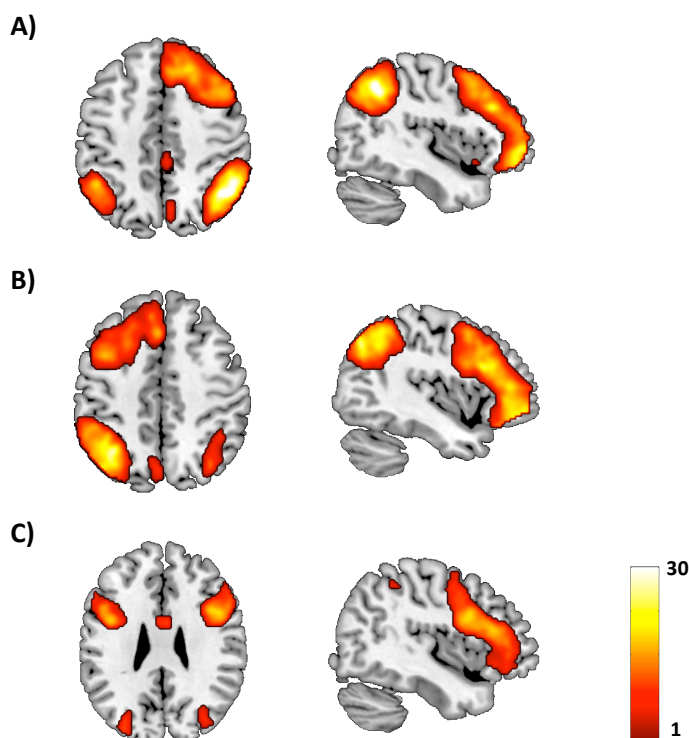


Figura 5.20. Mapas espaciales de los ICs 11 (A), 12 (B) y 29 (C) asociados a la red frontoparietal en el conjunto de la muestra ($p < 1 \times 10^{-13}$, FDR). La escala de color representa los valores de t .

Por último, los análisis de comparación entre grupos (BD vs. CN), llevados a cabo con el objetivo de explorar posibles diferencias en el nivel de actividad intrínseca, así como en la distribución espacial de las redes identificadas, no mostraron diferencias significativas en ninguno de los ICs anteriormente descritos.

5.4. DISCUSIÓN

El principal objetivo de este estudio fue examinar la conectividad funcional en RS de las principales redes funcionales en una muestra de jóvenes BD. Además, se exploró la conectividad funcional de un conjunto de regiones frontoparietales frecuentemente implicadas en la inhibición de respuesta exitosa (Criaud & Boulinguez, 2013), debido a las anomalías observadas en esta muestra durante la realización de una tarea Go/NoGo.

Los hallazgos observados parecen indicar que la conectividad de las principales redes estaría relativamente preservada en jóvenes BD, tal y como señalan la ausencia de diferencias significativas en el análisis ICA, así como la elevada similitud entre los patrones de conectividad observados en los análisis *seed-to-voxel* para el conjunto de la muestra y los informados por estudios previos (véase Müller-Oehring et al., 2015). No obstante, los análisis *seed-to-voxel* de comparación entre grupos revelaron diferencias específicas asociadas al patrón de consumo en la conectividad funcional de las ROIs de varias de las redes exploradas: DMN (CCP), red de control ejecutivo (GFS), red atencional dorsal (LPS) y red de recompensa (NAcc). Por otra parte, el análisis de las ROIs asociadas a la red de control inhibitorio reveló diferencias en los patrones de conectividad de algunas de estas regiones (GFI izquierdo, GFS derecho y LPI derecho) con otras áreas implicadas en tareas de inhibición de respuesta (p. ej., área motora suplementaria, putamen o GFS). Además, se observaron correlaciones significativas entre la conectividad de estas regiones y el número de episodios de BD durante los últimos 6 meses en el conjunto de la muestra, algo que parece sugerir que, parte de las diferencias en la actividad intrínseca del cerebro halladas en nuestra muestra, están asociadas al patrón de consumo de alcohol.

Tal y como se introdujo previamente en diferentes apartados de esta tesis, un adecuado funcionamiento cognitivo requiere el desarrollo de patrones de conectividad funcional que posibiliten la conformación e interacción de las distintas redes funcionales. En este sentido, las diferencias observadas en la conectividad funcional de los BDs podrían subyacer, al menos parcialmente, a algunas de las anomalías

(conductuales y neurales) observadas en esta población en diferentes tareas cognitivas; si bien la escasez de investigaciones con jóvenes BD dificulta la interpretación de estos hallazgos.

En primer lugar, la mayor conectividad observada en los BDs (vs. CN) entre la CCP y el giro occipital medio/precuneus y el GFS extendiéndose al GFM, parecen indicar, en línea con nuestra hipótesis, un patrón de conectividad anómalo en regiones que han sido identificadas como parte de la DMN. En este sentido, la implicación del precuneus como parte de la DMN está bien documentada (p. ej., Utevsky, Smith, & Huettel, 2014; para una revisión, véase Raichle, 2015), mientras que en un meta-análisis previo sobre la conectividad de la DMN en población general se informó de la presencia del giro occipital medio y del GFS/GFM como parte de esta red (Mak et al., 2016). Adicionalmente, Weber, Soreni y Noseworthy (2014), en un estudio acerca de los efectos agudos del alcohol sobre la conectividad funcional en RS de la DMN, informaron de una conectividad significativa entre el CCP y el GFM y GFS de forma previa al consumo de alcohol. Además, se identificó una menor conectividad funcional entre estas regiones tras la ingesta alcohólica, destacando el impacto de esta sustancia sobre la conectividad de regiones de la DMN.

Pese a la ausencia de trabajos de IRMF que hayan examinado los patrones de conectividad de la DMN en adolescentes y jóvenes BD, en pacientes con AUD y otros trastornos por abuso de sustancias está bien documentada la presencia de alteraciones en esta red; resultados que han sido interpretados como parte de los déficits en procesos interoceptivos y de regulación afectiva observados en estas poblaciones (para una revisión, véase Zhang & Volkow, 2019). De forma más específica, nuestros resultados parecen ser consistentes con hallazgos previos que han asociado el consumo de alcohol con un incremento de la conectividad funcional en RS en áreas de la DMN en pacientes AUD (Müller-Oehring et al., 2015; Zhu et al., 2017, 2015). Especialmente llamativa resulta la similitud con los datos del estudio de Müller-Oehring et al. (2015). En este trabajo se observó, empleando como nodo de la DMN una ROI del CCP definida a partir del AAL, una mayor conectividad entre esta región y áreas occipitales, a la vez que una menor conectividad con el caudado. En conjunto, la evidencia

disponible refuerza la noción de que el consumo de alcohol afecta a la conectividad funcional en RS de la DMN. En este sentido, Zhang y Volkow (2019) sugieren que una mayor conectividad de esta red podría estar reflejando un mayor procesamiento de pensamientos auto-referenciales (p. ej., memorias asociadas a episodios de consumo, señales interoceptivas asociadas al deseo de consumo, etc.), así como una mayor dificultad para cambiar el foco atencional de procesos interoceptivos al procesamiento de estímulos externos.

Nuestros hallazgos están, a su vez, en línea con los obtenidos por Correias et al. (2016) en un estudio mediante MEG con jóvenes BDs. Los autores de este trabajo informaron que tras dos años de mantenimiento de un patrón BD, los bebedores presentaban una mayor sincronía, en comparación con sus controles, entre el LPI, el CCP y la CPFm en las bandas de frecuencia delta, theta y beta. Teniendo en cuenta que en el grupo control se observó, con el transcurso del tiempo, una reducción en la conectividad funcional de estas regiones, los resultados observados en los BDs fueron interpretados como un posible retraso neuromadurativo. Pese a que la naturaleza transversal de nuestros datos nos hace ser especialmente cautos a la hora de interpretar estos resultados como una alteración de los procesos madurativos, es relevante señalar que el futuro análisis de los datos de seguimiento de nuestra muestra permitirá arrojar luz sobre esta cuestión.

Debe mencionarse en este punto que, pese a que la CCP es un nodo clave de la DMN (Buckner et al., 2008; Raichle, 2015; Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012), diferentes trabajos han señalado que también se encuentra extensamente conectado con regiones frontales y parietales implicadas en procesos de control cognitivo (para una revisión, véase Leech & Sharp, 2014). Por ejemplo, Leech, Kamourieh, Beckmann y Sharp (2011) informaron de un incremento de la conectividad de la CCP y regiones de la red de control ejecutivo durante la realización de una tarea *n-back*, así como de una conectividad funcional significativa en RS de esta región con la DMN y la red de control ejecutivo. Los autores interpretaron estos resultados asignando a la CCP un papel de modulador en las interacciones entre estas dos redes, que posibilitaría, en función de las demandas ambientales, una asignación más eficiente de los recursos atencionales hacia estímulos

exógenos o procesos endógenos. En relación con esto, se ha demostrado la asociación entre las dificultades para la desactivación de la DMN durante la realización de tareas y un control cognitivo ineficiente (Leech & Sharp, 2014), remarcando la importancia de las interacciones entre la DMN y redes asociadas a procesos atencionales y de control cognitivo. Por tanto, no debe descartarse que quizá la mayor conectividad observada en nuestros datos entre la CCP y el GFS/GFM pueda obedecer a algún tipo de interacción anómala entre la DMN y la red de control ejecutivo.

De forma interesante, nuestros resultados revelaron, como habíamos hipotetizado, la presencia de diferencias significativas entre BDs y controles en la red de control ejecutivo. En concreto, se observó una mayor conectividad en los BDs entre el GFS y un clúster que incluía a la corteza frontal medial y a la CCA, algo que parece indicar un patrón de conectividad anómalo en regiones asociadas a procesos de control cognitivo. Estos resultados son consistentes con trabajos previos en jóvenes BD (Sousa et al., 2019) y con pacientes AUD (Galandra et al., 2019; Zhu et al., 2017, 2015) que mostraron una mayor conectividad en regiones de la red de control ejecutivo. No obstante, otros estudios han informado de una menor conectividad funcional tanto en jóvenes BD (Arienzo et al., 2019) como en pacientes AUD (Weiland et al., 2014) en regiones de esta red. En líneas generales, los estudios que han observado una mayor conectividad en pacientes AUD han interpretado sus resultados como reflejo de un posible mecanismo compensatorio que permitiría paliar las alteraciones existentes en la conectividad estructural (Zhu et al., 2017), asociadas a los efectos neurotóxicos del alcohol sobre la integridad de los tractos de SB (Schulte et al., 2012).

Si bien, de forma similar a lo planteado para la DMN, estos resultados pueden ser interpretados también como alteraciones en la conectividad de regiones que forman parte de distintas redes (i.e. red de control ejecutivo, DMN y, en el caso de la CCA, red de saliencia). En este sentido, la CPFm, de la misma forma que la CCP, es un importante *hub* cortical (Buckner et al., 2009; Hagmann et al., 2008), es decir, una región extensamente conectada con otras áreas cerebrales implicada en la integración de información relativamente específica, así como en la

coordinación de la interacción funcional de diferentes regiones del cerebro (Sporns, 2011). Asumiendo la relevancia de la CPFm en procesos de integración de la información, cabe la posibilidad de que estas anomalías reflejen alteraciones en la conectividad de regiones necesarias para una adecuada interacción entre la DMN y la red de control ejecutivo.

A su vez, el análisis de la conectividad de la red atencional dorsal reveló diferencias significativas en la conectividad del LPS izquierdo y el GTM/GTS de ese mismo hemisferio. Aunque, a diferencia del CCP y del GFS, se observó una menor conectividad entre los BDs y sus pares control. Estos resultados siguen la misma dirección que el estudio de Herman et al. (2018) en el que se informó de una menor conectividad en RS entre regiones asociadas a procesos atencionales de carácter automático (red atencional ventral). Resulta interesante destacar, haciendo referencia a la discusión del Estudio I (pág. 159), que el GTM/GTS ha sido identificado como parte de la red atencional ventral (Fox et al., 2006; Thomas Yeo et al., 2011), por lo que nuestros resultados podrían sugerir anomalías en la interacción entre regiones de las redes atencionales dorsal y ventral. En esta línea, trabajos previos han destacado el funcionamiento conjunto y altamente interactivo de estos dos sistemas atencionales (para una revisión, véase Vossel, Geng, & Fink, 2013), señalando que la conectividad de regiones asociadas a ambas redes (i.e. campos oculares frontales, unión temporoparietal y GFI) resulta fundamental para un adecuado funcionamiento cognitivo (DiQuattro & Geng, 2011). No obstante, debe tenerse en cuenta que los análisis *seed-to-voxel* no permiten explorar las potenciales diferencias a nivel de interacción entre redes funcionales, por lo que esta interpretación de los resultados debe ser tomada con cautela hasta que exista evidencia, metodológicamente apropiada, que permita confirmar esta hipótesis.

Los análisis de conectividad del NAcc, como región clave de la red de recompensa, revelaron, en contraste con nuestras hipótesis, una menor conectividad funcional en los BDs (vs. CN) entre esta región y dos clústers que incluían, por un lado, el giro pre y postcentral y parte de la corteza opercular lateral del hemisferio izquierdo y, por otro, el precuneus extendiéndose al LPS del hemisferio derecho. En relación

con este patrón de conectividad, trabajos previos informaron de una conectividad funcional significativa, en población general, entre el NAcc y el giro precentral y postcentral (Cauda et al., 2011) y entre el NAcc y el precuneus (Cauda et al., 2011; Di Martino et al., 2008), si bien en estos estudios no se ha profundizado en las implicaciones funcionales de dicha conectividad.

Directamente relacionado con los potenciales efectos del consumo de alcohol sobre la conectividad funcional del NAcc, se ha informado de alteraciones en jóvenes BD, pacientes con AUD y adolescentes con historia familiar de alcoholismo. En primer lugar, en los estudios con jóvenes con un patrón de consumo BD se observó una mayor conectividad en RS del NAcc con la COF (Arienzo et al., 2019), así como una conectividad negativa entre el NAcc y la CCA durante la recepción de recompensas (Crane et al., 2017). A su vez, en trabajos con pacientes AUD se ha observado una menor conectividad en RS entre el NAcc y la amígdala y el giro angular (Müller-Oehring et al., 2015) y entre el NAcc y el precuneus, el putamen, la ínsula y regiones asociadas a procesos de control cognitivo (CCA y CPFdl) (Camchong et al., 2013). En este último estudio, la menor conectividad funcional del NAcc predecía la recaída en el consumo de alcohol en un grupo de alcohólicos abstinentes (a corto plazo). Adicionalmente, investigaciones con adolescentes con historia familiar de alcoholismo han señalado la presencia de alteraciones en la conectividad funcional del NAcc tanto en RS (Cservenka, Casimo, Fair, & Nagel, 2014), como durante la anticipación de recompensas (Weiland et al., 2013). Específicamente, Cservenka et al. (2014) informaron de una mayor conectividad entre el NAcc y el giro postcentral, entre otras regiones, en los adolescentes con historia familiar de alcoholismo. Weiland et al. (2013), por su parte, señalaron que el grupo de participantes con historia familiar de alcoholismo presentaba una mayor conectividad entre el NAcc izquierdo y el precuneus derecho durante la anticipación de un incentivo, resultados que fueron interpretados como una conectividad disfuncional entre la red de recompensa y la DMN en jóvenes con vulnerabilidad al desarrollo de AUD. En este sentido, nuestros resultados podrían ser interpretados de forma similar, reforzando la idea de que el funcionamiento de la red de recompensa y de la DMN

presenta alteraciones en jóvenes BD; si bien la ausencia de consistencia en la dirección de nuestros resultados (menor conectividad) y del único estudio publicado con jóvenes BD en RS (mayor conectividad) (Arienzo et al., 2019) nos hace ser cautos a la hora de interpretar estos hallazgos.

Consideración aparte merecen las regiones asociadas a la red de control inhibitorio, previamente evaluadas durante la realización de una tarea de inhibición de respuesta. En primer lugar, de forma similar a lo revelado por el análisis ICA, los resultados de los análisis *ROI-to-ROI* no mostraron diferencias entre ambos grupos en la conectividad, par a par, de los nodos de esta red. Estos hallazgos parecen reforzar la noción de que la conectividad funcional de las principales redes estaría relativamente preservada en jóvenes BD.

Sin embargo, los análisis *seed-to-voxel* sí revelaron diferencias entre la conectividad de algunos de los nodos de esta red y otras regiones del cerebro. Concretamente, se observaron diferencias entre los BDs y sus controles en la conectividad del GFI izquierdo, del GFS derecho y del LPI derecho. Cabe destacar que tanto el GFI como el GFS ya mostraban diferencias en la conectividad durante la ejecución de una tarea Go/NoGo (véase Estudio I), aunque en este caso las regiones involucradas eran distintas. Además, mientras las diferencias entre BDs y controles en el GFS presentaban la misma dirección que durante la tarea (mayor conectividad), en el GFI izquierdo dichas diferencias iban en la dirección contraria (menor conectividad).

En el caso del GFI izquierdo, los BDs comparados con sus controles presentaron una menor conectividad con regiones pre y postcentrales que incluían a la corteza cingulada media y al área motora suplementaria (AB 3, 4, 6 y 31) del hemisferio izquierdo. Teniendo en cuenta que la implicación del giro precentral, del área motora suplementaria y del giro cingulado medio durante la ejecución de tareas de control inhibitorio ha sido confirmada por un meta-análisis reciente (Ruibin Zhang et al., 2017), estos resultados podrían sugerir algún tipo de alteración en la interacción de regiones asociadas a la inhibición de respuesta. De esta forma, nuestros hallazgos parecen ser parcialmente consistentes con trabajos previos de IRMf en RS con jóvenes BD, en los que se ha observado una menor conectividad entre el CFI y el

hipocampo (Arienzo et al., 2019), así como una menor conectividad del NST, una región clave en el control de respuestas motoras, con la corteza subgenual y con el estriado ventral (Morris et al., 2016). Además, las diferencias observadas en nuestra muestra en la conectividad del GFI izquierdo en RS y durante la realización de una tarea Go/NoGo podrían sugerir que la mayor conectividad observada durante la realización de la tarea estaría reflejando un mecanismo compensatorio para subsanar, al menos parcialmente, la menor conectividad existente en RS en los jóvenes BD, algo que ha sido propuesto en investigaciones previas con pacientes AUD (Chanraud et al., 2011).

En cuanto a las diferencias observadas en el GFS derecho, los BDs (vs. CN) presentaron una mayor conectividad entre esta región y el putamen, extendiéndose a la ínsula posterior, del hemisferio izquierdo. En esta misma dirección se observó, a su vez, una mayor conectividad entre el LPI derecho y el GFS/GFM de ese mismo hemisferio. Tomando como punto de partida la evidencia existente acerca de la implicación del putamen, del GFS y del GFM en tareas de inhibición de respuesta (Criaud & Boulinguez, 2013; Swick et al., 2011; Ruibin Zhang et al., 2017), nuestros hallazgos parecen señalar, nuevamente, hacia anomalías en la conectividad entre regiones asociadas a procesos de control inhibitorio. En este caso, y a diferencia del GFI izquierdo, se observó una mayor conectividad entre estas regiones, un hallazgo consistente con la mayor conectividad funcional del GFM en jóvenes BD informada por Sousa et al. (2019). En estudios con pacientes con AUD se ha observado, a su vez, una menor conectividad entre la CPFdl (GFM y GFS) y el LPI (Weiland et al., 2014), destacando los posibles efectos nocivos del alcohol sobre la conectividad de estas regiones.

En conjunto, los datos obtenidos aportan nueva evidencia acerca de la presencia de anomalías en la conectividad funcional en RS de diferentes regiones del cerebro de jóvenes BD. De forma más específica, el complejo patrón de resultados observado, con menores y mayores niveles de conectividad funcional en diferentes áreas, parece reflejar un patrón específico en función de las regiones examinadas, más que un efecto general del BD sobre la conectividad del cerebro. Algo que también parece concluirse en base a los resultados obtenidos

en las escasas investigaciones previas con este patrón de consumo, donde se ha informado de una mayor o menor conectividad funcional, en función de las redes examinadas. Además, estas anomalías merecen especial atención considerando que podrían explicar algunas de las diferencias observadas, entre BDs y sus controles, en la conectividad funcional durante la realización de tareas cognitivas.

Si bien, el carácter transversal del presente estudio y la ausencia de diferencias en el análisis ICA, nos hace ser cautos a la hora de extraer conclusiones definitivas acerca de los efectos de este patrón de consumo sobre la actividad en reposo del cerebro adolescente.





6. LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES FUTURAS

Como cualquier trabajo científico, esta tesis presenta una serie de limitaciones que deben ser tomadas en consideración a la hora de valorar la relevancia de los resultados expuestos.

En primer lugar, la falta de medidas previas al inicio del consumo de alcohol de nuestros participantes impide determinar si las diferencias observadas pueden ser explicadas por los efectos del BD o, por el contrario, obedecen a diferencias preexistentes que actúan como un factor de riesgo, tal y como han señalado estudios longitudinales (p. ej., Jones et al., 2016; Norman et al., 2011; Wetherill et al., 2013; para una revisión, véase O'Halloran, Nymberg, Jollans, Garavan, & Whelan, 2016) y trabajos de carácter prospectivo (Norman et al., 2011; Squeglia et al., 2017; Whelan et al., 2014). En este sentido, el futuro análisis de los datos de un seguimiento a dos años de esta muestra ayudará a obtener más información acerca de las relaciones causa-efecto del BD, así como de las consecuencias de las diferentes trayectorias de consumo sobre el funcionamiento neurocognitivo de jóvenes universitarios. No obstante, los resultados presentados en tesis doctorales realizadas en nuestro grupo de investigación con carácter longitudinal (Carbia, 2018; López-Caneda, 2014; Mota, 2011), sugieren que, independientemente de que puedan existir diferencias previas al inicio de consumo, el mantenimiento de un patrón de consumo BD puede inducir cambios en el funcionamiento cerebral de los jóvenes.

En segundo lugar, debe tenerse en cuenta, en relación con la selección de la muestra, que los participantes seleccionados poseen unas características concretas que limitan la representatividad de nuestros resultados. Pese a que el control de las distintas variables confusoras es imprescindible para lograr delimitar, de la forma más precisa posible, la relación entre el BD y el funcionamiento neurocognitivo en adolescentes y jóvenes, al recurrir a un grupo de estudiantes universitarios con un alto funcionamiento cognitivo y sin

patologías asociadas, es posible que nos estemos limitando a evaluar a algunos de los jóvenes con menos complicaciones asociadas a esta forma de consumo. Sumado al estricto control de posibles variables confusoras, debe señalarse que el método de selección de participantes (cuestionarios cumplimentados en el aula) puede haber sido poco sensible de cara a contactar con los BDs más intensivos, quienes probablemente tengan una menor tasa de asistencia a clase. De todos modos, cabe indicar que este sesgo hacia participantes sanos y altamente funcionales puede conllevar, en todo caso, una minusvaloración del posible impacto del alcohol sobre el cerebro adolescente, más que al hallazgo de falsos positivos.

Por último, y de forma específica para cada uno de los estudios realizados, cabe hacer mención a algunas cuestiones que deben ser tomadas en consideración a la hora de interpretar los hallazgos presentados.

En el caso del estudio de la actividad neural asociada a la inhibición de respuesta, debe señalarse que la realización de análisis ROI, pese a tratarse de un procedimiento bien establecido que posibilitó incrementar el poder estadístico, presenta la contrapartida de caracterizar la actividad neural de un número limitado de regiones, por lo que consideramos necesarios nuevos estudios que traten de extender y replicar nuestros hallazgos. En esta misma línea, debido a la ausencia de investigaciones previas que hayan examinado la conectividad funcional durante la realización de tareas de control inhibitorio en jóvenes con un patrón de consumo intensivo de alcohol, consideramos necesaria la replicación de los resultados de los análisis de conectividad. Un tercer punto que tomar en consideración es la apetencia o deseabilidad de los estímulos empleados en la tarea Go/NoGo. En esta tesis se han empleado imágenes de bebidas, con y sin contenido alcohólico, para evaluar la modulación del valor motivacional de los estímulos sobre el control inhibitorio en jóvenes BD. No obstante, un estudio reciente ha señalado la importancia de las preferencias individuales, especialmente en bebedores con una trayectoria de consumo relativamente corta, en el impacto que la presentación de imágenes de bebidas alcohólicas generan sobre la actividad neural (Thurin, Ceballos, & Graham, 2017). En este sentido,

la utilización, en futuros estudios, de estímulos relacionados con el alcohol ajustados a las preferencias de cada participante (p. ej., imágenes de cerveza en lugar de imágenes de vino) permitiría profundizar en la influencia que los estímulos con un elevado valor motivacional ejercen sobre los procesos de control inhibitorio.

En cuanto al Estudio II de esta tesis, debe señalarse que la escasez de trabajos previos referidos al estudio de la conectividad funcional en RS con jóvenes BD hizo que optásemos por un planteamiento experimental que tratase de abordar, de forma exploratoria, las principales redes funcionales (y la conectividad de sus principales nodos con el resto del cerebro). Sin embargo, este tipo de planteamiento, al carecer de hipótesis específicas, puede dificultar la interpretación de las potenciales diferencias en la conectividad funcional en RS asociadas al BD. En este sentido, consideramos que, una vez que se haya obtenido un cuerpo de evidencia suficiente, sería más apropiado realizar investigaciones con hipótesis bien definidas centradas en explorar la conectividad de un conjunto reducido de áreas cerebrales. Asimismo, los tres tipos de análisis abordados en este capítulo (ICA, *seed-to-voxel* y *ROI-to-ROI*) se han centrado en analizar los patrones de conectividad de las diferentes redes funcionales, así como la conectividad entre nodos de estas redes y el resto del cerebro. No obstante, trabajos previos han demostrado que el consumo abusivo de alcohol afecta no sólo a la topografía y a la actividad intrínseca de una red funcional en concreto sino, también, a las interacciones entre las diferentes redes funcionales (Galandra et al., 2019), un aspecto que debe ser considerado (y no ha sido analizado hasta la fecha) en jóvenes BD.



7. CONCLUSIONES

Esta tesis aporta evidencia acerca de la presencia de anomalías neurofuncionales en estudiantes universitarios con un patrón de consumo BD; tanto en los mecanismos neurales de la inhibición de respuesta, como en la conectividad funcional en estado de reposo.

A partir de los resultados previamente discutidos, se concluye que:

- El BD se encuentra asociado con un incremento en la actividad neural del GFI (bilateral) durante la inhibición de respuesta, en ausencia de diferencias entre los grupos a nivel conductual.
- Los mecanismos neurales de la inhibición de respuesta, en jóvenes con un patrón BD, parecen estar modulados por el contenido alcohólico de los estímulos, tal y como refleja la mayor actividad del GFI derecho durante la inhibición de respuesta ante estímulos relacionados con el alcohol.
- Las anomalías observadas en la actividad neural durante la inhibición de respuesta incluyen alteraciones en la conectividad funcional de regiones prefrontales habitualmente asociadas con procesos de control inhibitorio (i.e. GFI y GFS).
- El BD está asociado con anomalías en la conectividad funcional en RS de regiones de la DMN (CCP), de la red de control ejecutivo (GFS), de la red atencional dorsal (LPS) y de la red de recompensa (NAcc). Asimismo, este patrón de consumo se encuentra asociado con diferencias en la conectividad de regiones asociadas a procesos de control inhibitorio (GFI izquierdo, GFS derecho y LPI derecho).
- Las anomalías observadas en la conectividad funcional en estado de reposo, unidas al incremento de la actividad neural durante la ejecución de una tarea Go/NoGo, podrían implicar la necesidad de recurrir a recursos neurales adicionales compensatorios en jóvenes con un patrón BD.



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Addolorato, G., Vassallo, G. A., Antonelli, G., Antonelli, M., Tarli, C., Mirijello, A., ... Gasbarrini, A. (2018). Binge Drinking among adolescents is related to the development of Alcohol Use Disorders: results from a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 8(1), 12624. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29311-y>
- Ahmadi, A., Pearlson, G. D., Meda, S. A., Dager, A., Potenza, M. N., Rosen, R., ... Stevens, M. C. (2013). Influence of alcohol use on neural response to Go/No-Go task in college drinkers. *Neuropsychopharmacology*, 38(11), 2197–2208. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.119>
- Alarcón, G., Cservenka, A., Rudolph, M. D., Fair, D. A., & Nagel, B. J. (2015). Developmental sex differences in resting state functional connectivity of amygdala sub-regions. *NeuroImage*, 115, 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.013>
- Alfonso-Loeches, S., Pascual-Lucas, M., Blanco, A., Sanchez-Vera, I., & Guerri, C. (2010). Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain Damage. *Journal of Neuroscience*, 30(24), 8285–8295. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0976-10.2010>
- Allen, E. A., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., ... Calhoun, V. D. (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5, 2. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00002>
- Álvarez Linera, J., Ríos-Lago, M., Hernández, J. A., Bargalló, N., & Calvo Merino, B. (2007). Resonancia magnética I: resonancia magnética funcional. In F. Maestú, M. Ríos-Lago, & R. Cabestrero (Eds.), *Neuroimagen: técnicas y procesos cognitivos* (pp. 27–64). Barcelona: Elsevier-Masson.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association.

- Ames, S. L., Grenard, J. L., He, Q., Stacy, A. W., Wong, S. W., Xiao, L., ... Bechara, A. (2014). Functional imaging of an alcohol-Implicit Association Test (IAT). *Addiction Biology*, 19(3), 467–481. <https://doi.org/10.1111/adb.12071>
- Ames, S. L., Wong, S. W., Bechara, A., Cappelli, C., Dust, M., Grenard, J. L., & Stacy, A. W. (2014). Neural correlates of a Go/NoGo task with alcohol stimuli in light and heavy young drinkers. *Behavioural Brain Research*, 274, 382–389. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2014.08.039>
- Amlung, M., Sweet, L. H., Acker, J., Brown, C. L., & MacKillop, J. (2014). Dissociable brain signatures of choice conflict and immediate reward preferences in alcohol use disorders. *Addiction Biology*, 19(4), 743–753. <https://doi.org/10.1111/adb.12017>
- Anderson, P., & Baumberg, B. (2006). Alcohol in Europe: a public health perspective. London. <https://doi.org/10.1080/09687630600902477>
- Anderson, P., de Bruijn, A., Hastings, G., Angus, K., & Gordon, R. (2009). Impact of alcohol advertising and media exposure on adolescent alcohol use: a systematic review of longitudinal studies. *Alcohol and Alcoholism*, 44(3), 229–243. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn115>
- Aragón, C., Miquel, M., Correa, M., & Sanchis-Segura, C. (2002). Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones*, 14(5). <https://doi.org/10.20882/adicciones.541>
- Arata, C. M., Stafford, J., & Tims, M. S. (2003). High school drinking and its consequences. *Adolescence*, 38(151), 567–579.
- Arienzo, D., Happer, J. P., Molnar, S. M., Alderson-Myers, A., & Marinkovic, K. (2019). Binge drinking is associated with altered resting state functional connectivity of reward-salience and top down control networks. *Brain Imaging and Behavior*, 1–16. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00107-6>
- Arnett, J. J. (2000). Emerging adulthood. A theory of development from the late teens through the twenties. *The American Psychologist*, 55(5), 469–480. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.55.5.469>
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses.

- Biological Psychiatry*, 69(12), e55–e68.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.024>
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop Signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience*, 26(9), 2424–2433.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Babor, T. F., Caetano, R., Casswell, S., Edwards, G., Giesbrecht, N., Graham, K., ... Rossow, I. (2010). *Alcohol: No Ordinary Commodity: Research and Public Policy* (2nd ed.). Oxford: Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199551149.001.0001>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485–493.
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.485>
- Bala, S., Marcos, M., Gattu, A., Catalano, D., & Szabo, G. (2014). Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PLOS ONE*, 9(5), e96864.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096864>
- Banca, P., Lange, I., Worbe, Y., Howell, N. A., Irvine, M., Harrison, N. A., ... Voon, V. (2016). Reflection impulsivity in binge drinking: behavioural and volumetric correlates. *Addiction Biology*, 21(2), 504–515. <https://doi.org/10.1111/adb.12227>
- Barnes, A., Bullmore, E. T., & Suckling, J. (2009). Endogenous human brain dynamics recover slowly following cognitive effort. *PLOS ONE*, 4(8), e6626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006626>
- Bava, S., & Tapert, S. F. (2010). Adolescent brain development and the risk for alcohol and other drug problems. *Neuropsychology Review*, 20(4), 398–413. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9146-6>
- Beckmann, C., DeLuca, M., Devlin, J., & Smith, S. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*.

- Series B, Biological Sciences*, 360(1457), 1001–1013.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1634>
- Becoña, E., Nogueiras, L., Flórez, G., Álvarez, S., & Vázquez, D. (2010). Propiedades psicométricas de la Escala del Síndrome de Dependencia de la Nicotina (NDSS) en una muestra de fumadores que solicitan tratamiento por su dependencia del alcohol. *Adicciones*, 22(1), 37–50. <https://doi.org/10.20882/adicciones.213>
- Behzadi, Y., Restom, K., Liao, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, 37(1), 90–101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042>
- Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1995). An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation*, 7(6), 1129–1159.
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Blakemore, S.-J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 47(3–4), 296–312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x>
- Blakemore, S.-J., & Robbins, T. W. (2012). Decision-making in the adolescent brain. *Nature Neuroscience*, 15(9), 1184–1191. <https://doi.org/10.1038/nn.3177>
- Bø, R., Aker, M., Billieux, J., & Landrø, N. I. (2016). Binge drinkers are fast, able to stop – but they fail to adjust. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(1), 38–46. <https://doi.org/10.1017/S1355617715001204>
- Bø, R., Billieux, J., & Landrø, N. I. (2016). Binge drinking is characterized by decisions favoring positive and discounting negative consequences. *Addiction Research & Theory*, 24(6), 499–506. <https://doi.org/10.3109/16066359.2016.1174215>

- Boehler, C. N., Appelbaum, L. G., Krebs, R. M., Chen, L.-C., & Woldorff, M. G. (2011). The role of stimulus salience and attentional capture across the neural hierarchy in a Stop-Signal task. *PLOS ONE*, 6(10), e26386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026386>
- Boehler, C. N., Hopf, J.-M., Stoppel, C. M., & Krebs, R. M. (2012). Motivating inhibition – reward prospect speeds up response cancellation. *Cognition*, 125(3), 498–503. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2012.07.018>
- Boehler, C. N., Schevernels, H., Hopf, J.-M., Stoppel, C. M., & Krebs, R. M. (2014). Reward prospect rapidly speeds up response inhibition via reactive control. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14(2), 593–609. <https://doi.org/10.3758/s13415-014-0251-5>
- Boelema, S. R., Harakeh, Z., Ormel, J., Hartman, C. A., Vollebergh, W. A. M., & van Zandvoort, M. J. E. (2014). Executive functioning shows differential maturation from early to late adolescence: longitudinal findings from a TRAILS study. *Neuropsychology*, 28(2), 177–187. <https://doi.org/10.1037/neu0000049>
- Boelema, S. R., Harakeh, Z., van Zandvoort, M. J. E., Reijneveld, S. A., Verhulst, F. C., Ormel, J., & Vollebergh, W. A. M. (2015). Adolescent heavy drinking does not affect maturation of basic executive functioning: longitudinal findings from the TRAILS study. *PLOS ONE*, 10(10), e0139186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139186>
- Bonmatí, L. M., Carbonell, J., García, E. B., & Ruipérez, C. P. (2007). Resonancia magnética III. Difusión. In F. Maestú, M. Ríos-Lago, & R. Cabestrero (Eds.), *Neuroimagen: técnicas y procesos cognitivos* (pp. 99–114). Barcelona: Elsevier-Masson.
- Bonner, A. B., Dalwai, S., Marway, J. S., & Preedy, V. R. (2003). Acute exposure to the nutritional toxin alcohol reduces brain protein synthesis in vivo. *Metabolism*, 52(4), 389–396. <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50009>
- Bonomo, Y., Bowes, G., Coffey, C., Carlin, J., & Patton, G. (2004). Teenage drinking and the onset of alcohol dependence: a cohort study over seven years. *Addiction*, 99(12), 1520–1528. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00846.x>

- Bonomo, Y., Coffey, C., Wolfe, R., Lynskey, M., Bowes, G., & Patton, G. (2001). Adverse outcomes of alcohol use in adolescents. *Addiction*, 96(10), 1485–1496. <https://doi.org/10.1080/09652140120075215>
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(6), 277–290. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.004>
- Brick, J. (2006). Standardization of alcohol calculations in research. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30(8), 1276–1287. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00155.x>
- Broadwater, M. A., Liu, W., Crews, F., & Spear, L. P. (2014). Persistent loss of hippocampal neurogenesis and increased cell death following adolescent, but not adult, chronic ethanol exposure. *Developmental Neuroscience*, 36(3–4), 297–305. <https://doi.org/10.1159/000362874>
- Brown, S. A., Tapert, S. F., Granholm, E., & Delis, D. C. (2000). Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24(2), 164–171. <https://doi.org/10.1097/00000374-200002000-00005>
- Brumback, T., Squeglia, L., Jacobus, J., Pulido, C., Tapert, S., & Brown, S. A. (2015). Adolescent heavy drinkers' amplified brain responses to alcohol cues decrease over one month of abstinence. *Addictive Behaviors*, 46, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.03.001>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., & Yeo, B. T. T. (2013). Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nature Neuroscience*, 16, 832–837. <https://doi.org/10.1038/nn.3423>
- Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F. M., Liu, H., Hedden, T., ... Johnson, K. A. (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 29(6), 1860–1873. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature*

- Reviews Neuroscience*, 10, 186–198.
<https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Byrge, L., Sporns, O., & Smith, L. B. (2014). Developmental process emerges from extended brain–body–behavior networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(8), 395–403.
<https://doi.org/10.1016/J.TICS.2014.04.010>
- Cadaveira, F. (2009). Alcohol and adolescent brain. *Adicciones*, 21(1), 9–14. <https://doi.org/10.20882/adicciones.246>
- Cai, W., Ryali, S., Chen, T., Li, C.-S. R., & Menon, V. (2014). Dissociable roles of right inferior frontal cortex and anterior insula in inhibitory control: evidence from intrinsic and task-related functional parcellation, connectivity, and response profile analyses across multiple datasets. *Journal of Neuroscience*, 34(44), 14652–14667.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3048-14.2014>
- Caldwell, L. C., Schweinsburg, A. D., Nagel, B. J., Barlett, V. C., Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2005). Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (blood oxygen level dependent) response to spatial working memory. *Alcohol and Alcoholism*, 40(3), 194–200.
<https://doi.org/10.1093/alcac/agh134>
- Calhoun, V. D., & Adali, T. (2012). Multisubject independent component analysis of fMRI: A decade of intrinsic networks, default mode, and neurodiagnostic discovery. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 5, 60–73.
<https://doi.org/10.1109/RBME.2012.2211076>
- Calhoun, V. D., & de Lacy, N. (2017). Ten key observations on the analysis of resting-state functional MR imaging data using independent component analysis. *Neuroimaging Clinics of North America*, 27(4), 561–579. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2017.06.012>
- Camchong, J., Stenger, A., & Fein, G. (2013). Resting-state synchrony during early alcohol abstinence can predict subsequent relapse. *Cerebral Cortex*, 23(9), 2086–2099.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhs190>
- Campanella, S., Absil, J., Carbia Sinde, C., Schroder, E., Peigneux, P., Bourguignon, M., ... De Tiège, X. (2017). Neural correlates of correct and failed response inhibition in heavy versus light social

- drinkers: an fMRI study during a go/no-go task by healthy participants. *Brain Imaging and Behavior*, 11(6), 1796–1811. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9654-y>
- Campanella, S., Peigneux, P., Petit, G., Lallemand, F., Saeremans, M., Noel, X., ... Verbanck, P. (2013). Increased cortical activity in binge drinkers during working memory task: a preliminary assessment through a functional magnetic resonance imaging study. *PLoS One*, 8(4), e62260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062260>
- Carbia, C. (2018). *Longitudinal study of the neuropsychological consequences of binge drinking in university students: Six-year follow-up*. Universidade de Santiago de Compostela.
- Carbia, C., Corral, M., Doallo, S., & Caamaño-Isorna, F. (2018). The dual-process model in young adults with a consistent binge drinking trajectory into adulthood. *Drug and Alcohol Dependence*, 186, 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.01.023>
- Carbia, C., López-Caneda, E., Corral, M., & Cadaveira, F. (2018). A systematic review of neuropsychological studies involving young binge drinkers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 90, 332–349. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2018.04.013>
- Carpenter-Hyland, E. P., & Chandler, L. J. (2007). Adaptive plasticity of NMDA receptors and dendritic spines: Implications for enhanced vulnerability of the adolescent brain to alcohol addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(2), 200–208. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2007.01.016>
- Carter, A. C., Brandon, K. O., & Goldman, M. S. (2010). The college and noncollege experience: A review of the factors that influence drinking behavior in young adulthood. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 71(5), 742–750. <https://doi.org/10.15288/jsad.2010.71.742>
- Casey, B. J., Galvan, A., & Hare, T. A. (2005). Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.012>
- Casey, B. J., Giedd, J., & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development.

- Biological Psychology*, 54(1–3), 241–257.
[https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00058-2](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00058-2)
- Casey, B. J., Jones, R. M., & Hare, T. A. (2008). The Adolescent Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 111–126.
<https://doi.org/10.1196/annals.1440.010>
- Cauda, F., Cavanna, A. E., D'agata, F., Sacco, K., Duca, S., & Geminiani, G. C. (2011). Functional connectivity and coactivation of the nucleus accumbens: A combined functional connectivity and structure-based meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(10), 2864–2877. <https://doi.org/10.1162/jocn.2011.21624>
- Chanraud, S., Pitel, A.-L., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2011). Disruption of functional connectivity of the default-mode network in alcoholism. *Cerebral Cortex*, 21(10), 2272–2281.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhq297>
- Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Morimoto, H., Hirose, S., ... Konishi, S. (2008). Functional dissociation in right inferior frontal cortex during performance of Go/No-Go task. *Cerebral Cortex*, 19(1), 146–152. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn065>
- Claus, E. D., Feldstein Ewing, S. W., Filbey, F. M., & Hutchison, K. E. (2013). Behavioral control in alcohol use disorders: relationships with severity. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 74(1), 141–151. <https://doi.org/10.15288/jsad.2013.74.141>
- Cohen-Gilbert, J. E., Nickerson, L. D., Sneider, J. T., Oot, E. N., Seraikas, A. M., Rohan, M. L., & Silveri, M. M. (2017). College binge drinking associated with decreased frontal activation to negative emotional distractors during Inhibitory Control. *Frontiers in Psychology*, 8, 1650. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01650>
- Coleman, L. G. J., He, J., Lee, J., Styner, M., & Crews, F. (2011). Adolescent binge drinking alters adult brain neurotransmitter gene expression, behavior, brain regional volumes, and neurochemistry in mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(4), 671–688. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01385.x>
- Connor, J. (2017). Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addiction*, 112(2), 222–228. <https://doi.org/10.1111/add.13477>

- Cooper, M. L. (2002). Alcohol use and risky sexual behavior among college students and youth: evaluating the evidence. *Journal of Studies on Alcohol, Supplement*(14), 101–117. <https://doi.org/10.15288/jsas.2002.s14.101>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Correas, A., Cuesta, P., López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., García-Moreno, L. M., Pineda-Pardo, J. A., ... Maestú, F. (2016). Functional and structural brain connectivity of young binge drinkers: a follow-up study. *Scientific Reports*, 6, 31293. <https://doi.org/10.1038/srep31293>
- Cortés, M. T., Espejo, B., Martín del Río, B., & Gómez, C. (2010). Tipologías de consumidores de alcohol dentro de la práctica del botellón en tres ciudades españolas [Different typologies of alcohol consumers in the practice of «botellon» in three Spanish cities]. *Psicothema*, 22(3), 363–368.
- Costumero, V., Bustamante, J. C., Rosell-Negre, P., Fuentes, P., Llopis, J. J., Ávila, C., & Barrós-Loscertales, A. (2017). Reduced activity in functional networks during reward processing is modulated by abstinence in cocaine addicts. *Addiction Biology*, 22(2), 479–489. <https://doi.org/10.1111/adb.12329>
- Council, N. A. (2004). NIAAA Council approves definition of binge drinking. *NIAAA Newsletter*, 3(5).
- Courtney, K. E., Ghahremani, D. G., & Ray, L. A. (2013). Fronto-striatal functional connectivity during response inhibition in alcohol dependence. *Addiction Biology*, 18(3), 593–604. <https://doi.org/10.1111/adb.12013>
- Courtney, K. E., & Polich, J. (2009). Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants. *Psychological Bulletin*, 135(1), 142–156. <https://doi.org/10.1037/a0014414>
- Crabbe, J. C., Harris, R. A., & Koob, G. F. (2011). Preclinical studies of alcohol binge drinking. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1216(1), 24–40. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05895.x>

- Crane, N. A., Gorka, S. M., Luan Phan, K., & Childs, E. (2018). Amygdala-orbitofrontal functional connectivity mediates the relationship between sensation seeking and alcohol use among binge-drinking adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 192(1), 208–214. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2018.07.044>
- Crane, N. A., Gorka, S. M., Weafer, J., Langenecker, S. A., de Wit, H., & Phan, K. L. (2017). Preliminary evidence for disrupted nucleus accumbens reactivity and connectivity to reward in binge drinkers. *Alcohol and Alcoholism*, 52(6), 647–654. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agx062>
- Cranford, J. A., McCabe, S. E., & Boyd, C. J. (2006). A new measure of binge drinking: prevalence and correlates in a probability sample of undergraduates. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(11), 1896–1905. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00234.x>
- Crego, A., Cadaveira, F., Parada, M., Corral, M., Caamano-Isorna, F., & Rodriguez Holguin, S. (2012). Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers. *Alcohol*, 46(5), 415–425. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.10.002>
- Crego, A., Holguin, S. R., Parada, M., Mota, N., Corral, M., & Cadaveira, F. (2009). Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in young university students. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33(11), 1870–1879. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01025.x>
- Crego, A., Rodriguez-Holguin, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M., & Cadaveira, F. (2010). Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task. *Drug and Alcohol Dependence*, 109(1–3), 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.020>
- Crews, F., & Boettiger, C. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Impulsivity and Frontal Lobes: Roles in Psychopathology and Addiction*. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.018>
- Crews, F., Braun, C., Hoplight, B., Switzer III, R., & Knapp, D. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism: Clinical*

- and Experimental Research*, 24(11), 1712–1723.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2000.tb01973.x>
- Crews, F., He, J., & Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(2), 189–199.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.12.001>
- Crews, F., Sarkar, D. K., Qin, L., Zou, J., Boyadjieva, N., & Vetreno, R. P. (2015). Neuroimmune function and the consequences of alcohol exposure. *Alcohol Research : Current Reviews*, 37(2), 331–351.
- Criaud, M., & Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 11–23.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.003> [doi]
- Crone, E. A., & Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(9), 636–650. <https://doi.org/10.1038/nrn3313>
- Crone, E. A., van Duijvenvoorde, A. C. K., & Peper, J. S. (2016). Annual research review: neural contributions to risk-taking in adolescence – developmental changes and individual differences. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(3), 353–368.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12502>
- Cservenka, A., Casimo, K., Fair, D. A., & Nagel, B. J. (2014). Resting state functional connectivity of the nucleus accumbens in youth with a family history of alcoholism. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 221(3), 210–219. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.12.004>
- Cservenka, A., Jones, S. A., & Nagel, B. J. (2015). Reduced cerebellar brain activity during reward processing in adolescent binge drinkers. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 110–120.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.06.004>
- Cyders, M. A., Flory, K., Rainer, S., & Smith, G. T. (2009). The role of personality dispositions to risky behavior in predicting first-year college drinking. *Addiction*, 104(2), 193–202.
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02434.x>

- Czapla, M., Simon, J. J., Friederich, H.-C., Herpertz, S. C., Zimmermann, P., & Loeber, S. (2015). Is binge drinking in young adults associated with an alcohol-specific impairment of response inhibition? *European Addiction Research*, 21(2), 105–113. <https://doi.org/10.1159/000367939>
- D'Amico, E., Metrik, J., McCarthy, D., Frissell, K., Appelbaum, M., & Brown, S. (2001). Progression into and out of binge drinking among high school students. *Psychology of Addictive Behaviors*, 15(4), 341–349. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0893-164X.15.4.341>
- Dager, A. D., Anderson, B. M., Rosen, R., Khadka, S., Sawyer, B., Jiantonio-Kelly, R. E., ... Pearlson, G. D. (2014). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) response to alcohol pictures predicts subsequent transition to heavy drinking in college students. *Addiction*, 109(4), 585–595. <https://doi.org/10.1111/add.12437>
- Dager, A. D., Jamadar, S., Stevens, M. C., Rosen, R., Jiantonio-Kelly, R. E., Sisante, J.-F., ... Pearlson, G. D. (2014). fMRI response during figural memory task performance in college drinkers. *Psychopharmacology*, 231(1), 167–179. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3219-1>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37), 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11), 2037–2078. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.006>
- De Bellis, M. D., Clark, D. B., Beers, S. R., Soloff, P. H., Boring, A. M., Hall, J., ... Keshavan, M. S. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 157(5), 737–744. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.737>
- De Bellis, M., Narasimhan, A., Thatcher, D. L., Keshavan, M. S., Soloff, P., & Clark, D. B. (2005). Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar

- volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(9), 1590–1600. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000179368.87886.76>
- Deco, G., Jirsa, V. K., & McIntosh, A. R. (2010). Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 43–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2961>
- Defoe, I. N., Dubas, J. S., Figner, B., & van Aken, M. A. G. (2015). A meta-analysis on age differences in risky decision making: adolescents versus children and adults. *Psychological Bulletin*, 141(1), 48–84. <https://doi.org/10.1037/a0038088>
- Derogatis, L. R. (1983). *Administration, Scoring and Procedures Manual II for the Revised Version of the SCL-90*. Baltimore: John Hopkins University
- Di Martino, A., Scheres, A., Margulies, D. S., Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., ... Milham, M. P. (2008). Functional connectivity of human striatum: A resting state fMRI study. *Cerebral Cortex*, 18(12), 2735–2747. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn041>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- DiQuattro, N. E., & Geng, J. J. (2011). Contextual knowledge configures attentional control networks. *The Journal of Neuroscience*, 31(49), 18026–18035. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4040-11.2011>
- Doallo, S., Cadaveira, F., Corral, M., Mota, N., López-Caneda, E., & Holguin, S. R. (2014). Larger mid-dorsolateral prefrontal gray matter volume in young binge drinkers revealed by voxel-based morphometry. *PloS One*, 9(5), e96380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096380>
- Dormal, V., Bremhorst, V., Lannoy, S., Lorant, V., Luquiens, A., & Maurage, P. (2018). Binge drinking is associated with reduced quality of life in young students: A pan-European study. *Drug and Alcohol Dependence*, 193, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.033>

- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A. T., ... Petersen, S. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(26), 11073–11078. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704320104>
- Dumontheil, I. (2016). Adolescent brain development. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 10, 39–44. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.04.012>
- Dupuy, M., & Chanraud, S. (2016). Imaging the addicted brain: Alcohol. *International Review of Neurobiology*, 129, 1–31. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.04.003>
- Eckardt, M. J., File, S. E., Gessa, G. L., Grant, K. A., Guerri, C., Hoffman, P. L., ... Tabakoff, B. (1998). Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22(5), 998–1040. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1998.tb03695.x>
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Finnerman, G., Gilder, D., Lau, P., & Criado, J. (2007). P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicology and Teratology*, 29(1), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.11.013>
- Ewing, S. W. F., Sakhardande, A., & Blakemore, S.-J. (2014). The effect of alcohol consumption on the adolescent brain: A systematic review of MRI and fMRI studies of alcohol-using youth. *Neuroimage-Clinical*, 5, 420–437. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.06.011>
- Fadda, F., & Rossetti, Z. L. (1998). Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, 56(4), 385–431. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00032-X)
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Power, J. D., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Miezin, F. M., ... Petersen, S. E. (2009). Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLOS Computational Biology*, 5(5), e1000381. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000381>
- Fair, D. A., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Cohen, A. L., Brahmbhatt, S., Miezin, F. M., ... Schlaggar, B. L. (2007). Development of distinct control networks through segregation and integration.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(33), 13507–13512.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0705843104>
- Fein, G., Greenstein, D., Cardenas, V. A., Cuzen, N. L., Fouche, J.-P., Ferrett, H., ... Stein, D. J. (2013). Cortical and subcortical volumes in adolescents with alcohol dependence but without substance or psychiatric comorbidities. *Psychiatry Research*, 214(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.06.001>
- Ferrett, H. L., Carey, P. D., Thomas, K. G. F., Tapert, S. F., & Fein, G. (2010). Neuropsychological performance of South African treatment-naïve adolescents with alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 110(1–2), 8–14.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.01.019>
- Figley, T. D., Bhullar, N., Courtney, S. M., & Figley, C. R. (2015). Probabilistic atlases of default mode, executive control and salience network white matter tracts: an fMRI-guided diffusion tensor imaging and tractography study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 585. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00585>
- Folgueira-Ares, R., Cadaveira, F., Rodriguez Holguin, S., López-Caneda, E., Crego, A., & Pazo-Alvarez, P. (2017). Electrophysiological anomalies in face-name memory encoding in young binge drinkers. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 216.
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00216>
- Forstmann, B. U., & Alkemade, A. (2017). The Neuroanatomy and Neurochemistry of Response Inhibition. In T. Egner (Ed.), *The Wiley Handbook of Cognitive Control* (p. 274). Wiley/Blackwell.
<https://doi.org/10.1002/9781118920497.ch16>
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(26), 10046–10051.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0604187103>
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 700.
<https://doi.org/10.1038/nrn2201>

- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Essen, D. C. Van, & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27), 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0504136102>
- Franken, I. H. A., Luijten, M., van der Veen, F. M., & van Strien, J. W. (2017). Cognitive control in young heavy drinkers: An ERP study. *Drug and Alcohol Dependence*, 175, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.01.036>
- Freeman, S. M., & Aron, A. R. (2015). Withholding a reward-driven action: Studies of the rise and fall of motor activation and the effect of cognitive depletion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(2), 237–251. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00893
- Freeman, S. M., Razhas, I., & Aron, A. R. (2014). Top-Down response suppression mitigates action tendencies triggered by a motivating stimulus. *Current Biology*, 24(2), 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.12.019>
- Friston, K. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1-2), 56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Friston, K. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Friston, K. ., Buechel, C., Fink, G. ., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. . (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage*, 6(3), 218–229. <https://doi.org/10.1006/NIMG.1997.0291>
- Fuentes-Claramonte, P., Ávila, C., Rodríguez-Pujadas, A., Costumero, V., Ventura-Campos, N., Bustamante, J. C., ... Barrós-Loscertales, A. (2016). Inferior frontal cortex activity is modulated by reward sensitivity and performance variability. *Biological Psychology*, 114, 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.01.001>
- Galandra, C., Basso, G., Manera, M., Crespi, C., Giorgi, I., Vittadini, G., ... Canessa, N. (2019). Abnormal fronto-striatal intrinsic connectivity reflects executive dysfunction in alcohol use disorders. *Cortex*, 115, 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.01.004>

- Galvan, A. (2010). Adolescent development of the reward system. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 6. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.006.2010>
- Galvan, A., Hare, T. A., Parra, C. E., Penn, J., Voss, H., Glover, G., & Casey, B. J. (2006). Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *The Journal of Neuroscience*, 26(25), 6885–6892. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1062-06.2006>
- Gass, J. T., Glen, W. B. J., McGonigal, J. T., Trantham-Davidson, H., Lopez, M. F., Randall, P. K., ... Chandler, L. J. (2014). Adolescent alcohol exposure reduces behavioral flexibility, promotes disinhibition, and increases resistance to extinction of ethanol self-administration in adulthood. *Neuropsychopharmacology*, 39(11), 2570–2583. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.109>
- Geier, C. F. (2013). Adolescent cognitive control and reward processing: implications for risk taking and substance use. *Hormones and Behavior*, 64(2), 333–342. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.02.008>
- Gennatas, E. D., Avants, B. B., Wolf, D. H., Satterthwaite, T. D., Ruparel, K., Ciric, R., ... Gur, R. C. (2017). Age-related effects and sex differences in gray matter density, volume, mass, and cortical thickness from childhood to young adulthood. *Journal of Neuroscience*, 37(20), 5065–5073. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3550-16.2017>
- Giancola, P., Josephs, R., Parrott, D., & Duke, A. (2010). Alcohol myopia revisited: clarifying aggression and other acts of disinhibition through a distorted lens. *Perspectives on Psychological Science*, 5(3), 265–278. <https://doi.org/10.1177/1745691610369467>
- Giedd, J. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021(1), 77–85. <https://doi.org/10.1196/annals.1308.009>
- Giedd, J. (2008). The Teen Brain: Insights from Neuroimaging. *Journal of Adolescent Health*, 42(4), 335–343. <https://doi.org/10.1016/J.JADOHEALTH.2008.01.007>

- Giedd, J., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., ... Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2(10), 861–863. <https://doi.org/10.1038/13158>
- Giménez, J. A., Cortés, M. T., & Motos, P. (2011). Is still being useful the Standard Drink Unit in the assesment of consumption patterns by youngsters in Spain. Congreso Internacional Global Addiction, Lisbon
- Gitelman, D. R., Penny, W. D., Ashburner, J., & Friston, K. J. (2003). Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *NeuroImage*, 19(1), 200–207. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00058-2](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00058-2)
- Gladwin, T. E., Figner, B., Crone, E. A., & Wiers, R. W. (2011). Addiction, adolescence, and the integration of control and motivation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(4), 364–376. <https://doi.org/10.1016/J.DCN.2011.06.008>
- Gogtay, N., Giedd, J., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21), 8174–8179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and Its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642–1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), 652–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3119>
- Golpe, S., Isorna, M., Barreiro, C., Braña, T., & Rial, A. (2017). Consumo intensivo de alcohol en adolescentes: prevalencia, conductas de riesgo y variables asociadas. *Adicciones*, 29(4), 256–267. <https://doi.org/10.20882/adicciones.932>

- González de Rivera, J., De las Cuevas, C., Rodríguez, M., y Rodríguez, F. (2002). *Cuestionario de 90 síntomas SCL-90-R de Derogatis*. Adaptación española. Madrid: TEA Ediciones.
- González, P. (2015). *Botellón, juventud y entorno urbano. Estudio sociológico sobre las tendencias de ocio y consumo de los estudiantes entre 14 y 17 años del Ayuntamiento de Pontevedra*. Universidad Nacional de Educación a Distancia (España).
- Goslawski, M., Piano, M. R., Bian, J.-T., Church, E. C., Szczurek, M., & Phillips, S. A. (2013). Binge drinking impairs vascular function in young adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(3), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.049>
- Goulden, N., Khusnulina, A., Davis, N. J., Bracewell, R. M., Bokde, A. L., McNulty, J. P., & Mullins, P. G. (2014). The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *NeuroImage*, 99, 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.052>
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253–258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Griswold, M. G., Fullman, N., Hawley, C., Arian, N., Zimsen, S. R. M., Tymeson, H. D., ... Gakidou, E. (2018). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 392(10152), 1015–1035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2)
- Grydeland, H., Walhovd, K. B., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., & Fjell, A. M. (2013). Intracortical myelin links with performance variability across the human lifespan: results from T1- and T2-weighted MRI myelin mapping and diffusion tensor imaging. *The Journal of Neuroscience*, 33(47), 18618–18630. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2811-13.2013>
- Guerri, C., & Pascual, M. (2010). Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*, 44(1), 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.10.003>

- Guerri, C., & Pascual, M. (2018). Impact of neuroimmune activation induced by alcohol or drug abuse on adolescent brain development. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 77, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.11.006>
- Gur, R. E., & Gur, R. C. (2016). Sex differences in brain and behavior in adolescence: findings from the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 70, 159–170. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.035>
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., & Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology*, 6(7), e159. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
- Ham, L. S., & Hope, D. A. (2003). College students and problematic drinking: A review of the literature. *Clinical Psychology Review*, 23(5), 719–759. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00071-0)
- Hanson, D. J. (1995). *Preventing alcohol abuse: Alcohol, culture, and control*. Greenwood Publishing Group. <https://doi.org/10.5860/choice.33-0610>
- Hanson, K. L., Cummins, K., Tapert, S. F., & Brown, S. A. (2011). Changes in neuropsychological functioning over 10 years following adolescent substance abuse treatment. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 25(1), 127–142. <https://doi.org/10.1037/a0022350>
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry*, 53(6), 494–501. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01786-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01786-9)
- Hartley, D. E., Elsabagh, S., & File, S. E. (2004). Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 78(3), 611–619. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.04.027>
- Heikkinen, N., Niskanen, E., Kononen, M., Tolmunen, T., Kekkonen, V., Kivimäki, P., ... Vanninen, R. (2017). Alcohol consumption during adolescence is associated with reduced grey matter volumes. *Addiction*, 112(4), 604–613. <https://doi.org/10.1111/add.13697>

- Heitzeg, M. M., Cope, L. M., Martz, M. E., & Hardee, J. E. (2015). Neuroimaging risk markers for substance abuse: recent findings on inhibitory control and reward system functioning. *Current Addiction Reports*, 2(2), 91–103. <https://doi.org/10.1007/s40429-015-0048-9>
- Henges, A. L., & Marcziński, C. A. (2012). Impulsivity and alcohol consumption in young social drinkers. *Addictive Behaviors*, 37(2), 217–220. <https://doi.org/10.1016/J.ADDBEH.2011.09.013>
- Herman, A. M., Critchley, H. D., & Duka, T. (2018). Binge drinking is associated with attenuated frontal and parietal activation during successful response inhibition in fearful context. *European Journal of Neuroscience*, 50(3), 2297–2310. <https://doi.org/10.1111/ejn.14108>
- Hermens, D. F., Lagopoulos, J., Tobias-Webb, J., Regt, T. De, Dore, G., Juckes, L., ... Hickie, I. B. (2013). Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: A review. *Cortex*, 49(1), 3–17. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.05.021>
- Hermens, D. F., Lee, R. S. C., De Regt, T., Lagopoulos, J., Naismith, S. L., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2013). Neuropsychological functioning is compromised in binge drinking young adults with depression. *Psychiatry Research*, 210(1), 256–262. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.001>
- Hiller-Sturmhöfel, S., & Spear, L. P. (2018). Binge drinking's effects on the developing brain-animal models. *Alcohol Research: Current Reviews*, 39(1), 77–86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30557150>
- Himberg, J., Hyvärinen, A., & Esposito, F. (2004). Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage*, 22(3), 1214–1222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.027>
- Hingson, R., Zha, W., & Weitzman, E. (2009). Magnitude of and trends in alcohol-related mortality and morbidity among U.S. college students ages 18-24, 1998-2005. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs, Suppl.*(16), 12–20. <https://doi.org/10.15288/jsads.2009.s16.12>

- Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet. Neurology*, 8(4), 382–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70062-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70062-6)
- Howell, N. A., Worbe, Y., Lange, I., Tait, R., Irvine, M., Banca, P., ... Voon, V. (2013). Increased ventral striatal volume in college-aged binge drinkers. *PloS One*, 8(9), e74164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074164>
- Hu, S., Ide, J. S., Chao, H. H., Zhornitsky, S., Fischer, K. A., Wang, W., ... Li, C. R. (2018). Resting state functional connectivity of the amygdala and problem drinking in non-dependent alcohol drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 185, 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.11.026>
- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2014). *Functional magnetic resonance imaging* (Third). Sunderland: Massachusetts, USA: Sinauer Associates, Inc., Publishers.
- Izquiero Serrano, M. (2002). Intoxicación alcohólica aguda. *Adicciones*, 14(5). <https://doi.org/10.20882/adicciones.523>
- Jacobus, J., McQueeny, T., Bava, S., Schweinsburg, B. C., Frank, L. R., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2009). White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking. *Neurotoxicology and Teratology*, 31(6), 349–355. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.07.006>
- Jacobus, J., & Tapert, S. F. (2013). Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 703–721. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185610>
- Jenkinson, M., Bijsterbosch, J., Chappell, M., & Winkler, A. (2019). Short introduction to the general linear model for neuroimaging. Recuperado de <http://www.neuroimagingprimers.org/online-appendices/>
- Jespersen, S. N., Leigland, L. A., Cornea, A., & Kroenke, C. D. (2012). Determination of axonal and dendritic orientation distributions within the developing cerebral cortex by diffusion tensor imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31(1), 16–32. <https://doi.org/10.1109/TMI.2011.2162099>

- Jiang, J., Beck, J., Heller, K., & Egner, T. (2015). An insula-frontostriatal network mediates flexible cognitive control by adaptively predicting changing control demands. *Nature Communications*, 6, 8165. <https://doi.org/10.1038/ncomms9165>
- Johnson, C. A., Xiao, L., Palmer, P., Sun, P., Wang, Q., Wei, Y., ... Bechara, A. (2008). Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia*, 46(2), 714–726. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.012>
- Jones, S. A., Cservenka, A., & Nagel, B. J. (2016). Binge drinking impacts dorsal striatal response during decision making in adolescents. *NeuroImage*, 129, 378–388. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.044>
- Jutten, C., & Herault, J. (1991). Blind separation of sources, part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture. *Signal Processing*, 24(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/0165-1684\(91\)90079-X](https://doi.org/10.1016/0165-1684(91)90079-X)
- Kanny, D., Liu, Y., Brewer, R. D., & Lu, H. (2013). Binge drinking - United States, 2011. *MMWR Surveillance Summary*, 62(Suppl 3), 77–80. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00075>
- Kashfi, K., Al-Khalil, K., Hou, J., Fang, D., Anderson, R., Rajmohan, R., ... O'Boyle, M. W. (2017). Hyper-brain connectivity in binge drinking college students: a diffusion tensor imaging study. *Neurocase*, 23(3–4), 179–186. <https://doi.org/10.1080/13554794.2017.1347264>
- Kashfi, K., Fang, D., Hou, J., Al-Khalil, K., Anderson, R., Syapin, P. J., & O'Boyle, M. W. (2017). Spatial attention in binge-drinking and moderate-drinking college students: an fmri investigation. *Alcoholism Treatment Quarterly*, 35(3), 260–278. <https://doi.org/10.1080/07347324.2017.1322429>
- Kim, D. Il, Manoach, D. S., Mathalon, D. H., Turner, J. A., Mannell, M., Brown, G. G., ... Calhoun, V. D. (2009). Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3795–3811. <https://doi.org/10.1002/hbm.20807>

- Klempova, D., Sánchez, A., Vicente, J., Barrio, G., Domingo, A., Suelves, J. M., & Ramirez, V. (2009). Consumo problemático de cannabis en estudiantes españoles de 14-18 años: Validación de escalas. *Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social*.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Koyama, M., Parvaz, M., & Goldstein, R. (2017). The adolescent brain at risk for substance use disorders: a review of functional MRI research on motor response inhibition. *Addiction*, 13(Supplement), 186–195. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.12.006>
- Kraus, L., & Nociar, A. (2016). *ESPAD report 2015: results from the European school survey project on alcohol and other drugs*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- Krebs, R. M., & Woldorff, M. G. (2017). Cognitive Control and Reward. In T. Egner (Ed.), *The Wiley Handbook of Cognitive Control* (Wiley Onli, pp. 422–439). <https://doi.org/doi:10.1002/9781118920497.ch24>
- Kreusch, F., Quertemont, E., Vilenne, A., & Hansenne, M. (2014). Alcohol abuse and ERP components in Go/No-go tasks using alcohol-related stimuli: impact of alcohol avoidance. *International Journal of Psychophysiology*, 94(1), 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.08.001>
- Kreusch, F., Vilenne, A., & Quertemont, E. (2013). Response inhibition toward alcohol-related cues using an alcohol go/no-go task in problem and non-problem drinkers. *Addictive Behaviors*, 38(10), 2520–2528. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.04.007>
- Kucyi, A., Hove, M. J., Esterman, M., Hutchison, R. M., & Valera, E. M. (2016). Dynamic brain network correlates of spontaneous fluctuations in attention. *Cerebral Cortex*, 27(3), 1831–1840. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw029>
- Kuntsche, E., Kuntsche, S., Thrul, J., & Gmel, G. (2017). Binge drinking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychology & Health*, 32(8), 976–1017. <https://doi.org/10.1080/08870446.2017.1325889>

- Kvamme, T. L., Schmidt, C., Strelchuk, D., Chang-Webb, Y. C., Baek, K., & Voon, V. (2016). Sexually dimorphic brain volume interaction in college-aged binge drinkers. *NeuroImage: Clinical*, 10, 310–317. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.12.004>
- Labrie, J. W., Pedersen, E. R., & Tawalbeh, S. (2007). Classifying Risky-Drinking College Students: Another Look at the Two-Week Drinker-Type Categorization. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 68(1), 86–90. <https://doi.org/10.15288/jsad.2007.68.86>
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). *International affective picture system (IAPS): affective ratings of pictures and instruction manual*. University of Florida, Gainesville. Tech Rep A-8.
- Lannoy, S., Billieux, J., & Maurage, P. (2014). Beyond inhibition: A dual-process perspective to renew the exploration of binge drinking. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 405. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00405>
- Lannoy, S., D'Hondt, F., Dormal, V., Billieux, J., & Maurage, P. (2017). Electrophysiological correlates of performance monitoring in binge drinking: Impaired error-related but preserved feedback processing. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2110–2121. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.08.005>
- Lannoy, S., Dormal, V., Billieux, J., Brion, M., D'Hondt, F., & Maurage, P. (2018). A dual-process exploration of binge drinking: Evidence through behavioral and electrophysiological findings. *Addiction Biology*, 1(0), 1–10. <https://doi.org/10.1111/adb.12685>
- Lannoy, S., Maurage, P., D'Hondt, F., Billieux, J., & Dormal, V. (2018). Executive impairments in binge drinking: evidence for a specific performance-monitoring difficulty during alcohol-related processing. *European Addiction Research*, 24(3), 118–127. <https://doi.org/10.1159/000490492>
- Leech, R., Kamourieh, S., Beckmann, C. F., & Sharp, D. J. (2011). Fractionating the default mode network: distinct contributions of the ventral and dorsal posterior cingulate cortex to cognitive control. *The Journal of Neuroscience*, 31(9), 3217–3224. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5626-10.2011>

- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137(1), 12–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>
- Legleye, S., Karila, L., Beck, F., & Reynaud, M. (2007). Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *Journal of Substance Use*, 12(4), 233–242. <https://doi.org/10.1080/14659890701476532>
- Levy, B. J., & Wagner, A. D. (2011). Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224(1), 40–62. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x>
- Li, Q., Wilson, W. A., & Swartzwelder, H. S. (2002). Differential effect of ethanol on NMDA EPSCs in pyramidal cells in the posterior cingulate cortex of juvenile and adult rats. *Journal of Neurophysiology*, 87(2), 705–711. <https://doi.org/10.1152/jn.00433.2001>
- Li, Y.-O., Adali, T., & Calhoun, V. D. (2007). Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1251–1266. <https://doi.org/10.1002/hbm.20359>
- Liston, C., Watts, R., Tottenham, N., Davidson, M. C., Niogi, S., Ulug, A. M., & Casey, B. J. (2005). Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control. *Cerebral Cortex*, 16(4), 553–560. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj003>
- López-Caneda, E. (2014). *Anomalías en el funcionamiento cerebral ligadas al mantenimiento de un patrón de consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes: un estudio mediante potenciales evocados*. Universidade de Santiago de Compostela. Recuperado de <http://hdl.handle.net/10347/11870>
- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Doallo, S., Corral, M., Gomez-Suarez, A., & Rodriguez Holguin, S. (2013). Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: a follow-up study using event-related potentials. *Alcohol and Alcoholism*, 48(4), 464–471. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt046>

- López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., ... Rodríguez Holguín, S. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction*, 107(10), 1796–1808. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03908.x>
- López-Caneda, E., Mota, N., Crego, A., Velasquez, T., Corral, M., Rodríguez Holguín, S., & Cadaveira, F. (2014). Anomalías neurocognitivas asociadas al consumo intensivo de alcohol (binge drinking) en jóvenes y adolescentes: Una revisión. *Adicciones*, 26(4), 334–359. <https://doi.org/10.20882/adicciones.39>
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F., Corral, M., & Doallo, S. (2014). Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: a review. *Alcohol and Alcoholism*, 49(2), 173–181. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt168>
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Corral, M., Doallo, S., & Cadaveira, F. (2014). Evolution of the binge drinking pattern in college students: neurophysiological correlates. *Alcohol*, 48(5), 407–418. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.01.009>
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Correias, A., Carbia, C., Gonzalez-Villar, A., Maestu, F., & Cadaveira, F. (2017). Binge drinking affects brain oscillations linked to motor inhibition and execution. *Journal of Psychopharmacology*, 31(7), 873–882. <https://doi.org/10.1177/0269881116689258>
- Luciana, M., Collins, P. F., Muetzel, R. L., & Lim, K. O. (2013). Effects of alcohol use initiation on brain structure in typically developing adolescents. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 39(6), 345–355. <https://doi.org/10.3109/00952990.2013.837057>
- Luciana, M., Conklin, H. M., Hooper, C. J., & Yarger, R. S. (2005). The development of nonverbal working memory and executive control processes in adolescents. *Child Development*, 76(3), 697–712. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2005.00872.x>
- Luijten, M., Machielsen, M. W. J., Veltman, D. J., Hester, R., de Haan, L., & Franken, I. H. A. (2014). Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *Journal of*

- Psychiatry & Neuroscience*, 39(3), 149–169.
<https://doi.org/10.1503/jpn.130052>
- Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A., & Sweeney, J. A. (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Development*, 75(5), 1357–1372.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00745.x>
- Luna, B., Padmanabhan, A., & O’Hearn, K. (2010). What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain and Cognition*, 72(1), 101–113.
<https://doi.org/10.1016/J.BANDC.2009.08.005>
- Madsen, K. S., Baaré, W. F. C., Vestergaard, M., Skimminge, A., Ejersbo, L. R., Ramsøy, T. Z., ... Jernigan, T. L. (2010). Response inhibition is associated with white matter microstructure in children. *Neuropsychologia*, 48(4), 854–862.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.001>
- Maestú, F., Pereda, E., & del Pozo Guerrero, F. (2015). De la especialización funcional al conectoma en el cerebro humano. In F. Maestú, E. Pereda, & F. del Pozo (Eds.), *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano: análisis de señales y aplicaciones en ciencias de la salud* (pp. 3–18). Barcelona: Elsevier.
- Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H., & Milev, R. (2016). The Default Mode Network in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Brain Connectivity*, 7(1), 25–33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
- Malenka, R. C., & Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: An embarrassment of riches. *Neuron*, 44(1), 5–21.
<https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2004.09.012>
- Margulies, D. S., Bottger, J., Long, X., Lv, Y., Kelly, C., Schafer, A., ... Villringer, A. (2010). Resting developments: a review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity. *Magma*, 23(5–6), 289–307. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0228-5>
- Marshall, E. J. (2014). Adolescent alcohol use: risks and consequences. *Alcohol and Alcoholism*, 49(2), 160–164.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agt180>

- Martínez, K., López, M. E., Garcés, P., & Solana, A. B. (2015). Organización funcional de las redes por defecto. In F. Maestú, E. Pereda, & F. del Pozo (Eds.), *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano: análisis de señales y aplicaciones en ciencias de la salud* (pp. 117–126). Barcelona: Elsevier.
- Mashhoon, Y., Czerkawski, C., Crowley, D. J., Cohen-Gilbert, J. E., Sneider, J. T., & Silveri, M. M. (2014). Binge alcohol consumption in emerging adults: anterior cingulate cortical “thinness” is associated with alcohol use patterns. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(7), 1955–1964. <https://doi.org/10.1111/acer.12475>
- Maurage, P., Bestelmeyer, P. E. G., Rouger, J., Charest, I., & Belin, P. (2013). Binge drinking influences the cerebral processing of vocal affective bursts in young adults. *NeuroImage. Clinical*, 3, 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.08.010>
- Maurage, P., Joassin, F., Speth, A., Modave, J., Philippot, P., & Campanella, S. (2012). Cerebral effects of binge drinking: respective influences of global alcohol intake and consumption pattern. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 892–901. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.018>
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F., & Campanella, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34(2), 111–118.
- McAlaney, J., & McMahon, J. (2006). Establishing rates of binge drinking in the UK: anomalies in the data. *Alcohol and Alcoholism*, 41(4), 355–357. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agl025>
- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G., & Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches. *NeuroImage*, 61(4), 1277–1286. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.068>
- McNab, F., Leroux, G., Strand, F., Thorell, L., Bergman, S., & Klingberg, T. (2008). Common and unique components of inhibition and working memory: An fMRI, within-subjects investigation.

- Neuropsychologia*, 46(11), 2668–2682.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.023>
- McQueeney, T., Schweinsburg, B. C., Schweinsburg, A. D., Jacobus, J., Bava, S., Frank, L. R., & Tapert, S. F. (2009). Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33(7), 1278–1285.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00953.x>
- Meda, S. A., Hawkins, K. A., Dager, A. D., Tennen, H., Khadka, S., Austad, C. S., ... Pearlson, G. D. (2018). Longitudinal effects of alcohol consumption on the hippocampus and parahippocampus in college students. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and NeuroImaging*, 3(7), 610–617.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.02.006>
- Medaglia, J. D., Lynall, M.-E., & Bassett, D. S. (2015). Cognitive network neuroscience. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(8), 1471–1491.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_00810
- Medina, K. L., McQueeney, T., Nagel, B. J., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D., & Tapert, S. F. (2008). Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: unique gender effects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(3), 386–394.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00602.x>
- Medina, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J., & Tapert, S. F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicology and Teratology*, 29(1), 141–152.
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.10.010>
- Miller, J. W., Naimi, T. S., Brewer, R. D., & Jones, S. E. (2007). Binge drinking and associated health risk behaviors among high school students. *Pediatrics*, 119(1), 76–85.
<https://doi.org/10.1542/peds.2006-1517>
- Miller, P., Zinkiewicz, L., Hayley, A., Sonderlund, A., Litherland, S., Medew-Ewen, T., ... Graham, K. (2016). Barroom aggression among australian men: associations with heavy episodic drinking, conformity to masculine norms, and personal and perceived peer approval of barroom aggression. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 77(3), 421–430. <https://doi.org/10.15288/jsad.2016.77.421>

- Miller, T. R., & Spicer, R. S. (2012). Hospital-admitted injury attributable to alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 36(1), 104–112. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01593.x>
- Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación. (2017). *Informe del consumo de alimentación*. Madrid. Recuperado de <https://www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-y-comercializacion-y-distribucion-alimentaria/panel-de-consumo-alimentario/ultimos-datos/>
- Ministerio de Sanidad y Consumo (2008). Prevención de los problemas derivados del alcohol. *1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Mitchell, J. M., O'Neil, J. P., Janabi, M., Marks, S. M., Jagust, W. J., & Fields, H. L. (2012). Alcohol consumption induces endogenous opioid release in the human orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. *Science Translational Medicine*, 4(116), 116ra6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002902>
- Moeller, S. J., Bederson, L., Alia-Klein, N., & Goldstein, R. Z. (2016). Neuroscience of inhibition for addiction medicine: from prediction of initiation to prediction of relapse. *Progress in Brain Research*, 223, 165–188. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.07.007>
- Moffitt, T. E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., ... Caspi, A. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 2693–2698. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010076108>
- Mohler-Kuo, M., Dowdall, G. W., Koss, M. P., & Wechsler, H. (2004). Correlates of rape while intoxicated in a national sample of college women. *Journal of Studies on Alcohol*, 65(1), 37–45. <https://doi.org/10.15288/jsa.2004.65.37>
- Molnar, S. M., Beaton, L. E., Happer, J. P., Holcomb, L. A., Huang, S., Arienzo, D., & Marinkovic, K. (2018). Behavioral and brain activity indices of cognitive control deficits in binge drinkers. *Brain Sciences*, 8(1), 1–19. <https://doi.org/10.3390/brainsci8010009>

- Montesinos, J., Alfonso-Loeches, S., & Guerri, C. (2016). Impact of the innate immune response in the actions of ethanol on the central nervous system. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40(11), 2260–2270. <https://doi.org/10.1111/acer.13208>
- Montesinos, J., Pascual, M., Pla, A., Maldonado, C., Rodriguez-Arias, M., Minarro, J., & Guerri, C. (2015). TLR4 elimination prevents synaptic and myelin alterations and long-term cognitive dysfunctions in adolescent mice with intermittent ethanol treatment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 45, 233–244. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.11.015>
- Montesinos, J., Pascual, M., Rodriguez-Arias, M., Minarro, J., & Guerri, C. (2016). Involvement of TLR4 in the long-term epigenetic changes, rewarding and anxiety effects induced by intermittent ethanol treatment in adolescence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 53, 159–171. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.12.006>
- Morales, A. M., Jones, S. A., Ehlers, A., Lavine, J. B., & Nagel, B. J. (2018). Ventral striatal response during decision making involving risk and reward is associated with future binge drinking in adolescents. *Neuropsychopharmacology*, 43(9), 1884–1890. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0087-8>
- Moreno, M., Estevez, A. F., Zaldivar, F., Montes, J. M. G., Gutierrez-Ferre, V. E., Esteban, L., ... Flores, P. (2012). Impulsivity differences in recreational cannabis users and binge drinkers in a university population. *Drug and Alcohol Dependence*, 124(3), 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.02.011>
- Morris, L. S., Dowell, N. G., Cercignani, M., Harrison, N. A., & Voon, V. (2018). Binge drinking differentially affects cortical and subcortical microstructure. *Addiction Biology*, 23(1), 403–411. <https://doi.org/10.1111/adb.12493>
- Morris, L. S., Kundu, P., Baek, K., Irvine, M. A., Mechelmans, D. J., Wood, J., ... Voon, V. (2016). Jumping the gun: mapping neural correlates of waiting impulsivity and relevance across alcohol misuse. *Biological Psychiatry*, 79(6), 499–507. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2015.06.009>
- Mota, N. (2011). *Estudio longitudinal del perfil neuropsicológico del consumo intensivo de alcohol entre jóvenes universitarios*.

- Universidade de Santiago de Compostela. Recuperado de <http://hdl.handle.net/10347/3388>
- Mota, N., Parada, M., Crego, A., Doallo, S., Caamano-Isorna, F., Rodriguez Holguin, S., ... Corral, M. (2013). Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: a longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), 108–114. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.05.024>
- Motos, P. (2013). *Determinantes del consumo intensivo de alcohol en jóvenes universitarios*. Universitat de València. Recuperado de <http://hdl.handle.net/10550/30117>
- Moure-Rodríguez, L., Doallo, S., Juan-Salvadores, P., Corral, M., Cadaveira, F., & Caamaño-Isorna, F. (2016). Consumo intensivo de alcohol y cannabis, y prácticas sexuales de riesgo en estudiantes universitarios. *Gaceta Sanitaria*, 30(6), 438–443. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.03.007>
- Müller-Oehring, E. M., Jung, Y.-C., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., & Schulte, T. (2015). The Resting Brain of Alcoholics. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4155–4168. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu134>
- Müller-Oehring, E. M., Kwon, D., Nagel, B. J., Sullivan, E. V., Chu, W., Rohlfing, T., ... Pohl, K. M. (2018). Influences of age, sex, and moderate alcohol drinking on the intrinsic functional architecture of adolescent brains. *Cerebral Cortex*, 28(3), 1049–1063. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx014>
- Murty, V. P., Calabro, F., & Luna, B. (2016). The role of experience in adolescent cognitive development: Integration of executive, memory, and mesolimbic systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 70, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.034>
- Muschelli, J., Nebel, M. B., Caffo, B. S., Barber, A. D., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2014). Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. *NeuroImage*, 96, 22–35. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.03.028>
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 856–869. <https://doi.org/10.1038/nrn2478>

- Nagel, B. J., Schweinsburg, A. D., Phan, V., & Tapert, S. F. (2005). Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research*, 139(3), 181–190. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2005.05.008>
- Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(7), 1227–1233. <https://doi.org/10.1162/0898929041920441>
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2009). The hidden island of addiction: the insula. *Trends in Neurosciences*, 32(1), 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.009>
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2010). The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain Structure and Function*, 214(5–6), 435–450. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0268-7>
- Nasrallah, N. A., Yang, T. W. H., & Bernstein, I. L. (2009). Long-term risk preference and suboptimal decision making following adolescent alcohol use. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(41), 17600–17604. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906629106>
- Nederkoorn, C., Baltus, M., Guerrieri, R., & Wiers, R. W. (2009). Heavy drinking is associated with deficient response inhibition in women but not in men. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93(3), 331–336. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.015>
- Neto, L. L., Oliveira, E., Correia, F., & Ferreira, A. G. (2008). The human nucleus accumbens: where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 11(1), 13–22. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2007.00138.x>
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2004). NIAAA council approves definition of binge drinking. NIAAA Newsletter, 3 (5). Recuperado de http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf

- National Institute of Health (2018). NIH to end funding for Moderate Alcohol and Cardiovascular Health trial. Recuperado de <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-end-funding-moderate-alcohol-cardiovascular-health-trial>
- National Survey and Drug Use and Health (2006). SAMHSA's Latest Nacional Survey on Drug Use & Health. Recuperado de http://oas.samhsa.gov/nsduhl_alert.htm
- Nixon, K., & McClain, J. A. (2010). Adolescence as a critical window for developing an alcohol use disorder: current findings in neuroscience. *Current Opinion in Psychiatry*, 23(3), 227–232. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32833864fe>
- Nobre, A. C., Coull, J. T., Maquet, P., Frith, C. D., Vandenberghe, R., & Mesulam, M. M. (2004). Orienting attention to locations in perceptual versus mental representations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(3), 363–373. <https://doi.org/10.1162/089892904322926700>
- Noguerol, T. M., & Hygino da Cruz, L. C. (2014). Aplicaciones del Tensor de Difusión en SNC y Columna. In A. L. Alcalá & J. C. V. Busquets (Eds.), *Bases, conceptos técnicos y aplicaciones clínicas de la RM Difusión* (pp. 35–46). España: Sociedad Española de Radiología Médica.
- Norman, A. L., Pulido, C., Squeglia, L., Spadoni, A. D., Paulus, M. P., & Tapert, S. F. (2011). Neural activation during inhibition predicts initiation of substance use in adolescence. *Drug and Alcohol Dependence*, 119(3), 216–223. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2011.06.019>
- Nutt, D. (1999). Alcohol and the brain. Pharmacological insights for psychiatrists. *The British Journal of Psychiatry*, 175, 114–119. <https://doi.org/10.1192/bjp.175.2.114>
- Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT) (2017). Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES). Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad

- Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanias (OEDT) (2016). Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES). Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad
- Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanias (OEDT) (2012). Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España (ESTUDES). Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad
- O'Halloran, L., Nymberg, C., Jollans, L., Garavan, H., & Whelan, R. (2016). The potential of neuroimaging for identifying predictors of adolescent alcohol use initiation and misuse. *Addiction*, 112(4), 719–726. <https://doi.org/10.1111/add.13629>
- Oficina de Propiedad Intelectual de la Unión Europea. (2016). El sector de las bebidas alcohólicas y el vino. Recuperado de https://euiipo.europa.eu/ohimportal/es/web/observatory/ipr_infringement_wines_and_spirits#
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
- Organización Mundial de la Salud. (2018). *Global status report on alcohol and health*. Ginebra. Recuperado de https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
- Padmanabhan, A., Geier, C. F., Ordaz, S. J., Teslovich, T., & Luna, B. (2011). Developmental changes in brain function underlying the influence of reward processing on inhibitory control. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(4), 517–529. <https://doi.org/10.1016/J.DCN.2011.06.004>
- Pandey, S. C., Sakharkar, A. J., Tang, L., & Zhang, H. (2015). Potential role of adolescent alcohol exposure-induced amygdaloid histone modifications in anxiety and alcohol intake during adulthood. *Neurobiology of Disease*, 82, 607–619. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.03.019>

- Papo, D., Martínez, J., Ariza, P., Pineda-Pardo, J. Á., Boccaletti, S., & Buldú, J. M. (2015). Las redes funcionales bajo la perspectiva de la teoría de grafos. In F. Maestú, E. Pereda, & F. del Pozo (Eds.), *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano: análisis de señales y aplicaciones en ciencias de la salud* (pp. 81–90). Barcelona: Elsevier.
- Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguin, S., & Cadaveira, F. (2011a). Binge drinking and declarative memory in university students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(8), 1475–1484. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01484.x>
- Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguin, S., & Cadaveira, F. (2011b). Definition of adolescent binge drinking. *Adicciones*, 23(1), 53–63. <https://doi.org/10.20882/adicciones.167>.
- Parada, M., Corral, M., Mota, N., Crego, A., Rodríguez Holguin, S., & Cadaveira, F. (2012). Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addictive Behaviors*, 37(2), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.09.015>
- Park, H., & Friston, K. (2013). Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science*, 342(6158), 1238411. <https://doi.org/10.1126/science.1238411>
- Park, M.-S., Sohn, S., Park, J.-E., Kim, S.-H., Yu, I. K., & Sohn, J.-H. (2011). Brain functions associated with verbal working memory tasks among young males with alcohol use disorders. *Scandinavian Journal of Psychology*, 52(1), 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2010.00848.x>
- Park, S., & Kim, M.-S. (2018). An event-related potential study of spatial working memory in binge drinking college students. *PLOS ONE*, 13(9), e0203696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203696>
- Pascual, M., Blanco, A., Cauli, O., Minarro, J., & Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *The European Journal of Neuroscience*, 25(2), 541–550. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05298.x>

- Pascual, M., Boix, J., Felipo, V., & Guerri, C. (2009). Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *Journal of Neurochemistry*, 108(4), 920–931. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05835.x>
- Pascual, M., Do Couto, B., Alfonso-Loeches, S., Aguilar, M., Rodriguez-Arias, M., & Guerri, C. (2012). Changes in histone acetylation in the prefrontal cortex of ethanol-exposed adolescent rats are associated with ethanol-induced place conditioning. *Neuropharmacology*, 62(7), 2309–2319. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.011>
- Pascual, M., Montesinos, J., Marcos, M., Torres, J.-L., Costa-Alba, P., García-García, F., ... Guerri, C. (2017). Gender differences in the inflammatory cytokine and chemokine profiles induced by binge ethanol drinking in adolescence. *Addiction Biology*, 22(6), 1829–1841. <https://doi.org/10.1111/adb.12461>
- Pascual, M., Pla, A., Minarro, J., & Guerri, C. (2014). Neuroimmune activation and myelin changes in adolescent rats exposed to high-dose alcohol and associated cognitive dysfunction: a review with reference to human adolescent drinking. *Alcohol and Alcoholism*, 49(2), 187–192. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt164>
- Patton, G. C., Sawyer, S. M., Santelli, J. S., Ross, D. A., Afifi, R., Allen, N. B., ... Viner, R. M. (2016). Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *The Lancet*, 387(10036), 2423–2478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00579-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00579-1)
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(2), 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.008>
- Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(12), 947–957. <https://doi.org/10.1038/nrn2513>
- Perlman, S. B., & Pelphrey, K. A. (2011). Developing connections for affective regulation: age-related changes in emotional brain connectivity. *Journal of Experimental Child Psychology*, 108(3), 607–620. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2010.08.006>

- Peters, S., Jolles, D. J., van Duijvenvoorde, A. C. K., Crone, E. A., & Peper, J. S. (2015). The link between testosterone and amygdala-orbitofrontal cortex connectivity in adolescent alcohol use. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.004>
- Peters, S., Peper, J. S., van Duijvenvoorde, A. C. K., Braams, B. R., & Crone, E. A. (2017). Amygdala-orbitofrontal connectivity predicts alcohol use two years later: a longitudinal neuroimaging study on alcohol use in adolescence. *Developmental Science*, 20(4), e12448. <https://doi.org/10.1111/desc.12448>
- Petit, G., Kornreich, C., Maurage, P., Noël, X., Letesson, C., Verbanck, P., & Campanella, S. (2012). Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: An event-related potentials study. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 925–936. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.10.042>
- Petit, G., Kornreich, C., Noël, X., Verbanck, P., & Campanella, S. (2012). Alcohol-related context modulates performance of social drinkers in a visual Go/No-Go task: A preliminary assessment of event-related potentials. *PLoS ONE*, 7(5), e37466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037466>
- Petit, G., Maurage, P., Kornreich, C., Verbanck, P., & Campanella, S. (2014). Binge drinking in adolescents: A review of neurophysiological and neuroimaging research. *Alcohol and Alcoholism*, 49(2), 198–206. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt172>
- Petticrew, M., Maani Hessari, N., Knai, C., & Weiderpass, E. (2018). How alcohol industry organisations mislead the public about alcohol and cancer. *Drug and Alcohol Review*, 37(3), 293–303. <https://doi.org/10.1111/dar.12596>
- Petticrew, M., McKee, M., & Marteau, T. M. (2018). Partnerships with the alcohol industry at the expense of public health. *The Lancet*, 392(10152), 992–993. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32320-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32320-1)
- Philpot, R. M., Wecker, L., & Kirstein, C. L. (2009). Repeated ethanol exposure during adolescence alters the developmental trajectory of dopaminergic output from the nucleus accumbens septi.

- International Journal of Developmental Neuroscience*, 27(8), 805–815. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.08.009>
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3), 2142–2154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
- Power, J. D., Fair, D. A., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2010). The development of human functional brain networks. *Neuron*, 67(5), 735–748. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.017>
- Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage*, 84, 320–341. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.08.048>
- Power, J. D., & Petersen, S. E. (2013). Control-related systems in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.12.009>
- Proal, E., Alvarez-Segura, M., de la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L., & Castellanos, X. (2011). Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks - Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión. *Revista de neurología*, 52 Suppl 1(0 1), S3–S10. <https://doi.org/10.33588/rn.52S01.2010792>
- Pronk, T., van Deursen, D. S., Beraha, E. M., Larsen, H., & Wiers, R. W. (2015). Validation of the Amsterdam Beverage Picture Set: A controlled picture set for cognitive bias measurement and modification paradigms. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 39(10), 2047–2055. <https://doi.org/10.1111/acer.12853>
- Raichle, M. E. (2011). The restless brain. *Brain Connectivity*, 1(1), 3–12. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0019>
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function.

- Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676–682.
<https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, 37(4), 1083–1090.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.041>
- Rehm, J., Mathers, C., Popova, S., Thavorncharoensap, M., Teerawattananon, Y., & Patra, J. (2009). Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *The Lancet*, 373(9682), 2223–2233.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60746-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60746-7)
- Rehm, J., Shield, K. D., Joharchi, N., & Shuper, P. A. (2012). Alcohol consumption and the intention to engage in unprotected sex: systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Addiction*, 107(1), 51–59. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03621.x>
- Reineberg, A. E., Andrews-Hanna, J. R., Depue, B. E., Friedman, N. P., & Banich, M. T. (2015). Resting-state networks predict individual differences in common and specific aspects of executive function. *NeuroImage*, 104, 69–78.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.045>
- Rosazza, C., & Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological Sciences*, 32(5), 773–785. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0636-y>
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Sakharkar, A., Vetreno, R., Zhang, H., Kokare, D., Crews, F., & Pandey, S. (2016). A role for histone acetylation mechanisms in adolescent alcohol exposure-induced deficits in hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis markers in adulthood. *Brain Structure & Function*, 221(9), 4691–4703.
<https://doi.org/10.1007/s00429-016-1196-y>
- Salas-Gomez, D., Fernandez-Gorgojo, M., Pozueta, A., Diaz-Ceballos, I., Lamarain, M., Perez, C., & Sanchez-Juan, P. (2016). Binge drinking in young university students is associated with alterations in

- executive functions related to their starting age. *PLOS ONE*, 11(11), e0166834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166834>
- Sanchez-Lopez, A., Quinto-Guillen, R., Pérez-Lucas, J., Jurado-Barba, R., Martínez-Grass, I., Ponce-Alfaro, G., & Rubio-Valladolid, G. (2015). Validation of the spanish version of the alcohol stroop test. *Anales de Psicología / Annals of Psychology*, 31(2 SE-Clinical and Health Psychology). <https://doi.org/10.6018/analesps.31.2.169491>
- Sanchez-Roige, S., Baro, V., Trick, L., Peña-Oliver, Y., Stephens, D. N., & Duka, T. (2014). Exaggerated waiting impulsivity associated with human binge drinking, and high alcohol consumption in mice. *Neuropsychopharmacology*, 39, 2919. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.151>
- Sánchez Pardo, L. (2002). Consumo alcohólico en la población española. *Adicciones*, 14(3), 404–422. <https://doi.org/10.20882/adicciones.492>
- Sanhueza, C., Garcia-Moreno, L. M., & Exposito, J. (2011). Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging. *Psicothema*, 23(2), 209–214.
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*, 88(6), 791–804. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>
- Sawyer, S. M., Azzopardi, P. S., Wickremarathne, D., & Patton, G. C. (2018). The age of adolescence. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2(3), 223–228. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30022-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30022-1)
- Scaife, J. C., & Duka, T. (2009). Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93(3), 354–362. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2009.05.015>
- Schacht, J. P., Anton, R. F., & Myrick, H. (2012). Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: a quantitative meta-analysis and systematic review. *Addiction Biology*, 18(1), 121–133. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00464.x>

- Schulenberg, J. E., & Maggs, J. L. (2002). A developmental perspective on alcohol use and heavy drinking during adolescence and the transition to young adulthood. *Journal of Studies on Alcohol*, (s14), 54–70. <https://doi.org/10.15288/jsas.2002.s14.54>
- Schulte, T., Oberlin, B. G., Kareken, D. A., Marinkovic, K., Muller-Oehring, E. M., Meyerhoff, D. J., & Tapert, S. (2012). How acute and chronic alcohol consumption affects brain networks: insights from multimodal neuroimaging. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 36(12), 2017–2027. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01831.x>
- Schweinsburg, A. D., McQueeny, T., Nagel, B. J., Eyler, L. T., & Tapert, S. F. (2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*, 44(1), 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.09.032>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., ... Wise, S. P. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 28(14), 3586–3594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>
- Shulman, E. P., Smith, A. R., Silva, K., Icenogle, G., Duell, N., Chein, J., & Steinberg, L. (2016). The dual systems model: Review, reappraisal, and reaffirmation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 17, 103–117. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.12.010>
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II. decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(5), 648–663. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.648>
- Sil, S., & Ghosh, T. (2016). Role of cox-2 mediated neuroinflammation on the neurodegeneration and cognitive impairments in colchicine

- induced rat model of Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroimmunology*, 291, 115–124.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.12.003>
- Simmonds, D. J., Hallquist, M. N., Asato, M., & Luna, B. (2014). Developmental stages and sex differences of white matter and behavioral development through adolescence: A longitudinal diffusion tensor imaging (DTI) study. *NeuroImage*, 92, 356–368.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.044>
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224–232.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2007.07.015>
- Singleton, R. A. (2007). Collegiate alcohol consumption and academic performance. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 68(4), 548–555. <https://doi.org/10.15288/jsad.2007.68.548>
- Sircar, R. (2017). Ethanol alters N-methyl-D-aspartate receptor regulation in the hippocampus of adolescent rats. *Neuroreport*, 28(11), 625–629. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000787>
- Sircar, R., & Sircar, D. (2006). Repeated ethanol treatment in adolescent rats alters cortical NMDA receptor. *Alcohol*, 39(1), 51–58.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2006.07.002>
- Smith, J., Iredale, J., & Mattick, R. (2016). Sex differences in the relationship between heavy alcohol use, inhibition and performance monitoring: Disconnect between behavioural and brain functional measures. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 254, 103–111.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.06.012>
- Smith, J., & Mattick, R. (2013). Evidence of deficits in behavioural inhibition and performance monitoring in young female heavy drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 398–404.
<https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2013.06.020>
- Smith, J., Mattick, R., Jamadar, S., & Iredale, J. (2014). Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 145, 1–33.
<https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2014.08.009>

- Smith, J., Mattick, R., & Sufani, C. (2017). Error detection and behavioural inhibition in young heavy drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 171, 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.016>
- Smith, K. W., Gierski, F., Andre, J., Dowell, N. G., Cercignani, M., Naassila, M., & Duka, T. (2017). Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. *Addiction Biology*, 22(2), 490–501. <https://doi.org/10.1111/adb.12332>
- Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2012). A brief history of the resting state: The Washington University perspective. *NeuroImage*, 62(2), 902–910. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.01.044>
- Soares, J., Marques, P., Alves, V., & Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00031>
- Sobell, L. C., & Sobell, M. B. (1995). Alcohol timeline followback users' manual. *Addiction Research Foundation, Toronto*.
- Solana, A. B., Pineda-Pardo, J. Á., Molina, E., & Hernández-Tamames, J. A. (2015). Análisis de conectividad funcional y efectiva mediante RMf. In F. Maestú, E. Pereda, & F. del Pozo (Eds.), *Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano: análisis de señales y aplicaciones en ciencias de la salud* (pp. 71–80). Barcelona: Elsevier.
- Somerville, L. H. (2013). The teenage brain: sensitivity to social evaluation. *Current Directions in Psychological Science*, 22(2), 121–127. <https://doi.org/10.1177/0963721413476512>
- Somerville, L. H., Jones, R. M., & Casey, B. J. (2010). A time of change: Behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain and Cognition*, 72(1), 124–133. <https://doi.org/10.1016/J.BANDC.2009.07.003>
- Sousa, S. S., Sampaio, A., Marques, P., Gonçalves, Ó. F., & Crego, A. (2017). Gray matter abnormalities in the inhibitory circuitry of young binge drinkers: a voxel-based morphometry study. *Frontiers in Psychology*, 8, 1567. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01567>
- Sousa, S. S., Sampaio, A., Marques, P., López-Caneda, E., Gonçalves, Ó. F., & Crego, A. (2019). Functional and structural connectivity of the

- executive control network in college binge drinkers. *Addictive Behaviors*, 99, 106009. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.05.033>
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., & Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, 6(3), 309–315. <https://doi.org/10.1038/nn1008>
- Spear, L. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(4), 417–463. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00014-2)
- Spear, L. (2013). The Teenage Brain: Adolescents and Alcohol. *Current Directions in Psychological Science*, 22(2), 152–157. <https://doi.org/10.1177/0963721412472192>
- Sporns, O. (2011). *Networks of the Brain*. MIT Press.
- Squeglia, L., Ball, T. M., Jacobus, J., Brumback, T., McKenna, B. S., Nguyen-Louie, T. T., ... Tapert, S. F. (2017). Neural predictors of initiating alcohol use during adolescence. *American Journal of Psychiatry*, 174(2), 172–185. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15121587>
- Squeglia, L., & Gray, K. (2016). Alcohol and Drug Use and the Developing Brain. *Current Psychiatry Reports*, 18(5), 46. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0689-y>
- Squeglia, L., Schweinsburg, A. D., Pulido, C., & Tapert, S. F. (2011). Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(10), 1831–1841. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x>
- Squeglia, L., Sorg, S. F., Schweinsburg, A. D., Wetherill, R. R., Pulido, C., & Tapert, S. F. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology*, 220(3), 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2500-4>
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences of the United States of America*, 105(34), 12569–12574.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Steele, V. R., Aharoni, E., Munro, G. E., Calhoun, V. D., Nyalakanti, P., Stevens, M. C., ... Kiehl, K. A. (2013). A large scale (N=102) functional neuroimaging study of response inhibition in a Go/NoGo task. *Behavioural Brain Research*, 256, 529–536.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.06.001>
- Steinberg, L. (2008). A social neuroscience perspective on adolescent risk-taking. *Developmental Review*, 28(1), 78–106.
<https://doi.org/10.1016/j.dr.2007.08.002>
- Stevens, M. (2016). The contributions of resting state and task-based functional connectivity studies to our understanding of adolescent brain network maturation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 70, 13–32. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.027>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2015). Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health. *Department of Health and Human Services*. Recuperado de <https://www.samhsa.gov/files/NSDUH-FFR1-2015/NSDUH-FFR1-2015>
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2005). Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology*, 180(4), 583–594. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2267-6>
- Supekar, K., Musen, M., & Menon, V. (2009). Development of Large-Scale Functional Brain Networks in Children. *PLOS Biology*, 7(7), e1000157. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000157>
- Supekar, K., Uddin, L. Q., Prater, K., Amin, H., Greicius, M. D., & Menon, V. (2010). Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *NeuroImage*, 52(1), 290–301. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.009>
- Sutherland, M. T., McHugh, M. J., Pariyadath, V., & Stein, E. A. (2012). Resting state functional connectivity in addiction: Lessons learned and a road ahead. *NeuroImage*, 62(4), 2281–2295.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.117>

- Swick, D., Ashley, V., & Turken, U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.070>
- Tamm, L., Menon, V., & Reiss, A. L. (2002). Maturation of Brain Function Associated With Response Inhibition. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(10), 1231–1238. <https://doi.org/10.1097/00004583-200210000-00013>
- Tamnes, C., Westlye, L. T., Østby, Y., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., & Due-Tønnessen, P. (2009). Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cerebral Cortex*, 20(3), 534–548. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp118>
- Tapert, S. F., Baratta, M. V., Abrantes, A. M., & Brown, S. A. (2002). Attention dysfunction predicts substance involvement in community youths. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(6), 680–686. <https://doi.org/10.1097/00004583-200206000-00007>
- Tapert, S. F., & Brown, S. A. (1999). Neuropsychological correlates of adolescent substance abuse: four-year outcomes. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(6), 481–493. <https://doi.org/10.1017/S1355617799566010>
- Tapert, S. F., Cheung, E. H., Brown, G. G., Frank, L. R., Paulus, M. P., Schweinsburg, A. D., ... Brown, S. A. (2003). Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(7), 727–735. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.727>
- Tapert, S. F., Schweinsburg, A. D., Barlett, V. C., Brown, S. A., Frank, L. R., Brown, G. G., & Meloy, M. J. (2004). Blood oxygen level dependent response and spatial working memory in adolescents with alcohol use disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(10), 1577–1586. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000141812.81234.A6>
- Tapia-Rojas, C., Carvajal, F. J., Mira, R. G., Arce, C., Lerma-Cabrera, J. M., Orellana, J. A., ... Quintanilla, R. A. (2018). Adolescent Binge Alcohol Exposure Affects the Brain Function Through Mitochondrial

- Impairment. *Molecular Neurobiology*, 55(5), 4473–4491. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0613-4>
- Tapia-Rojas, C., Torres, A. K., & Quintanilla, R. A. (2019). Adolescence binge alcohol consumption induces hippocampal mitochondrial impairment that persists during the adulthood. *Neuroscience*, 406, 356–368. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.018>
- Taylor, B., Irving, H. M., Kanteres, F., Room, R., Borges, G., Cherpitel, C., ... Rehm, J. (2010). The more you drink, the harder you fall: A systematic review and meta-analysis of how acute alcohol consumption and injury or collision risk increase together. *Drug and Alcohol Dependence*, 110(1), 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.02.011>
- Taylor, S. J., Barker, L. A., Heavey, L., & McHale, S. (2015). The longitudinal development of social and executive functions in late adolescence and early adulthood. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 252. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00252>
- Telzer, E. (2016). Dopaminergic reward sensitivity can promote adolescent health: A new perspective on the mechanism of ventral striatum activation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 17, 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.DCN.2015.10.010>
- Thomas Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Thurin, K., Ceballos, N. A., & Graham, R. (2017). Alcohol preferences and event-related potentials to alcohol images in college students. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 78(6), 916–921. <https://doi.org/10.15288/jsad.2017.78.916>
- Townshend, J. M., & Duka, T. (2005). Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(3), 317–325. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000156453.05028.F5>
- Townshend, J. M., Kambouropoulos, N., Griffin, A., Hunt, F. J., & Milani, R. M. (2014). Binge drinking, reflection impulsivity, and unplanned

- sexual behavior: impaired decision-making in young social drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(4), 1143–1150. <https://doi.org/10.1111/acer.12333>
- Tsai, G., & Coyle, J. T. (1998). The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annual Review of Medicine*, 49, 173–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.173>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., ... Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Utevsky, A. V., Smith, D. V., & Huettel, S. A. (2014). Precuneus is a functional core of the default-mode network. *The Journal of Neuroscience*, 34(3), 932–940. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014>
- Valenzuela, C. F. (1997). Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health and Research World*, 21(2), 144–148.
- Vallés, S. L., Blanco, A. M., Pascual, M., & Guerri, C. (2006). Chronic ethanol treatment enhances inflammatory mediators and cell death in the brain and in astrocytes. *Brain Pathology*, 14(4), 365–371. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00079.x>
- van den Heuvel, M., & Pol, H. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519–534. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2010.03.008>
- van den Heuvel, M., & Pol, H. (2011). Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo. *Psiquiatría Biológica*, 18(1), 28–41. <https://doi.org/10.1016/J.PSIQ.2011.05.001>
- Van Dijk, K. R. A., Sabuncu, M. R., & Buckner, R. L. (2012). The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *NeuroImage*, 59(1), 431–438. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.044>

- van Duijvenvoorde, A. C. K., Achterberg, M., Braams, B. R., Peters, S., & Crone, E. A. (2016). Testing a dual-systems model of adolescent brain development using resting-state connectivity analyses. *NeuroImage*, 124, 409–420. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.069>
- van Duijvenvoorde, A. C. K., Peters, S., Braams, B. R., & Crone, E. A. (2016). What motivates adolescents? Neural responses to rewards and their influence on adolescents' risk taking, learning, and cognitive control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 70, 135–147. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.037>
- Van Leijenhorst, L., Moor, B. G., Op de Macks, Z. A., Rombouts, S. A. R. B., Westenberg, P. M., & Crone, E. A. (2010). Adolescent risky decision-making: Neurocognitive development of reward and control regions. *NeuroImage*, 51(1), 345–355. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.038>
- Varela, J., Braña, T., Real, E., & Rial, A. (2005). Validación empírica do AUDIT (Cuestionario de Identificación dos Trastornos debido ó consumo de alcohol) na poboación xeral galega. *Conselleria de Sanidad-Sergas*. Santiago de Compostela.
- Vargas, W. M., Bengston, L., Gilpin, N. W., Whitcomb, B. W., & Richardson, H. N. (2014). Alcohol binge drinking during adolescence or dependence during adulthood reduces prefrontal myelin in male rats. *Journal of Neuroscience*, 34(44), 14777–14782. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3189-13.2014>
- Velanova, K., Wheeler, M., & Luna, B. (2008). Maturation changes in anterior cingulate and frontoparietal recruitment support the development of error processing and inhibitory control. *Cerebral Cortex*, 18(11), 2505–2522. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn012>
- Verdejo-Garcia, A., & Bechara, A. (2010). Neuropsychology of executive functions. *Psicothema*, 22(2), 227–235.
- Verdejo-Garcia, A., Bechara, A., Recknor, E. C., & Perez-Garcia, M. (2007). Negative emotion-driven impulsivity predicts substance dependence problems. *Drug and Alcohol Dependence*, 91(2–3), 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.05.025>

- Vergara, V. M., Liu, J., Claus, E. D., Hutchison, K., & Calhoun, V. D. (2017). Alterations of resting state functional network connectivity in the brain of nicotine and alcohol users. *NeuroImage*, 151, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.012>
- Vetreno, R., & Crews, F. (2012). Adolescent binge drinking increases expression of the danger signal receptor agonist HMGB1 and Toll-like receptors in the adult prefrontal cortex. *Neuroscience*, 226, 475–488. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.046>
- Vetreno, R., & Crews, F. (2015). Binge ethanol exposure during adolescence leads to a persistent loss of neurogenesis in the dorsal and ventral hippocampus that is associated with impaired adult cognitive functioning. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 35. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00035>
- Vik, P. W., Tate, S. R., & Carrello, P. (2000). Detecting college binge drinkers using an extended time frame. *Addictive Behaviors*, 25(4), 607–612. [https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(99\)00045-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4603(99)00045-3)
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 100(6), 3328–3342. <https://doi.org/10.1152/jn.90355.2008>
- Vogel, A. C., Power, J. D., Petersen, S. E., & Schlaggar, B. L. (2010). Development of the brain's functional network architecture. *Neuropsychology Review*, 20(4), 362–375. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9145-7>
- Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2013). Dorsal and ventral attention systems: Distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist*, 20(2), 150–159. <https://doi.org/10.1177/1073858413494269>
- Waller, R., Murray, L., Shaw, D. S., Forbes, E. E., & Hyde, L. W. (2018). Accelerated alcohol use across adolescence predicts early adult symptoms of alcohol use disorder via reward-related neural function. *Psychological Medicine*, 49(4), 675–684. <https://doi.org/10.1017/S003329171800137X>
- Wang, Yanqing, Braver, T. S., Yin, S., Hu, X., Wang, X., & Chen, A. (2018). Reward improves response inhibition by enhancing

- attentional capture. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 14(1), 35–45. <https://doi.org/10.1093/scan/nsy111>
- Wang, Yaqi, Zhao, Y., Nie, H., Liu, C., & Chen, J. (2018). Disrupted brain network efficiency and decreased functional connectivity in multi-sensory modality regions in male patients with alcohol use disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 513. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00513>
- Ward, R. J., Colivicchi, M. A., Allen, R., Schol, F., Lallemand, F., de Witte, P., ... Dexter, D. (2009). Neuro-inflammation induced in the hippocampus of “binge drinking” rats may be mediated by elevated extracellular glutamate content. *Journal of Neurochemistry*, 111(5), 1119–1128. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06389.x>
- Watson, T. D., Newton-Mora, M., & Pirkle, J. (2016). Event-related potential correlates of processing alcohol-related pictures in young adult binge drinkers. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 42(1), 77–87. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1099660>
- Weber, A. M., Soreni, N., & Noseworthy, M. D. (2014). A preliminary study on the effects of acute ethanol ingestion on default mode network and temporal fractal properties of the brain. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 27(4), 291–301. <https://doi.org/10.1007/s10334-013-0420-5>
- Wechsler, H., Davenport, A., Dowdall, G., Moeykens, B., & Castillo, S. (1994). Health and behavioral consequences of binge drinking in college: A national survey of students at 140 campuses. *JAMA*, 272(21), 1672–1677. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520210056032>
- Wechsler, H., Lee, J. E., Kuo, M., & Lee, H. (2000). College Binge Drinking in the 1990s: A Continuing Problem Results of the Harvard School of Public Health 1999 College Alcohol Study. *Journal of American College Health*, 48(5), 199–210. <https://doi.org/10.1080/07448480009599305>
- Wechsler, H., & Nelson, T. F. (2001). Binge drinking and the American college students: What’s five drinks? *Psychology of Addictive Behaviors*, 15(4), 287–291. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.15.4.287>

- Weiland, B. J., Sabbineni, A., Calhoun, V. D., Welsh, R. C., Bryan, A. D., Jung, R. E., ... Hutchison, K. E. (2014). Reduced Left Executive Control Network Functional Connectivity Is Associated with Alcohol Use Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(9), 2445–2453. <https://doi.org/10.1111/acer.12505>
- Weiland, B. J., Welsh, R. C., Yau, W.-Y. W., Zucker, R. A., Zubieta, J.-K., & Heitzeg, M. M. (2013). Accumbens functional connectivity during reward mediates sensation-seeking and alcohol use in high-risk youth. *Drug and Alcohol Dependence*, 128(1), 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.08.019>
- Welch, K. A., Carson, A., & Lawrie, S. M. (2013). Brain Structure in Adolescents and Young Adults with Alcohol Problems: Systematic Review of Imaging Studies. *Alcohol and Alcoholism*, 48(4), 433–444. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt037>
- Wetherill, R. R., Squeglia, L., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2013). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology*, 230(4), 663–671. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3198-2>
- Whelan, R., Watts, R., Orr, C. A., Althoff, R. R., Artiges, E., Banaschewski, T., ... Garavan, H. (2014). Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers. *Nature*, 512(7513), 185–189. <https://doi.org/10.1038/nature13402>
- White, A., Signer, M., Kraus, C., & Swartzwelder, S. (2004). Experiential aspects of alcohol-induced blackouts among college students. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 30(1), 205–224. <https://doi.org/10.1081/ADA-120029874>
- White, A., & Swartzwelder, S. (2005). Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. *Recent Developments in Alcoholism*, 17, 161–176. https://doi.org/10.1007/0-306-48626-1_8
- Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J. M. (2012). Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8(1), 49–76. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049>

- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Wiers, R. W., Bartholow, B. D., van den Wildenberg, E., Thush, C., Engels, R. C. M. E., Sher, K. J., ... Stacy, A. W. (2007). Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: A review and a model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(2), 263–283. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2006.09.021>
- Wig, G. S., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2011). Concepts and principles in the analysis of brain networks. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224(1), 126–146. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05947.x>
- Wilsnack, R. W., Wilsnack, S. C., Gmel, G., & Kantor, L. W. (2018). Gender differences in binge drinking: prevalence, predictors, and consequences. *Alcohol Research: Current Reviews*, 39(1), 57–76.
- Windle, M. (2016). Drinking over the lifespan: focus on early adolescents and youth. *Alcohol Research: Current Reviews*, 38(1), 95–101.
- Winward, J. L., Bekman, N. M., Hanson, K. L., Lejuez, C. W., & Brown, S. A. (2014). Changes in emotional reactivity and distress tolerance among heavy drinking adolescents during sustained abstinence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 38(6), 1761–1769. <https://doi.org/10.1111/acer.12415>
- Winward, J. L., Hanson, K. L., Bekman, N. M., Tapert, S. F., & Brown, S. A. (2014). Adolescent heavy episodic drinking: neurocognitive functioning during early abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(2), 218–229. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001410>
- Winward, J. L., Hanson, K. L., Tapert, S. F., & Brown, S. A. (2014). Heavy alcohol use, marijuana use, and concomitant use by adolescents are associated with unique and shared cognitive decrements. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(8), 784–795. <https://doi.org/DOI:10.1017/S1355617714000666>

- Wolstenholme, J. T., Mahmood, T., Harris, G. M., Abbas, S., & Miles, M. F. (2017). Intermittent ethanol during adolescence leads to lasting behavioral changes in adulthood and alters gene expression and histone methylation in the PFC. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 307. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00307>
- Worbe, Y., Irvine, M., Lange, I., Kundu, P., Howell, N. A., Harrison, N. A., ... Voon, V. (2014). Neuronal correlates of risk-seeking attitudes to anticipated losses in binge drinkers. *Biological Psychiatry*, 76(9), 717–724. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.028>
- Worhunsky, P. D., Dager, A. D., Meda, S. A., Khadka, S., Stevens, M. C., Austad, C. S., ... Pearlson, G. D. (2016). A preliminary prospective study of an escalation in “maximum daily drinks”, fronto-parietal circuitry and impulsivity-related domains in young adult drinkers. *Neuropsychopharmacology*, 41(6), 1637–1647. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.332>
- Xiao, L., Bechara, A., Gong, Q., Huang, X., Li, X., Xue, G., ... Johnson, C. A. (2013). Abnormal affective decision making revealed in adolescent binge drinkers using a functional magnetic resonance imaging study. *Psychology of Addictive Behaviors*, 27(2), 443–454. <https://doi.org/10.1037/a0027892>
- Xiao, L., Bechara, A., Grenard, L. J., Stacy, W. A., Palmer, P., Wei, Y., ... Johnson, C. A. (2009). Affective decision-making predictive of Chinese adolescent drinking behaviors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(4), 547–557. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090808>
- Yoo, J. Y., & Kim, M.-S. (2016). Deficits in decision-making and reversal learning in college students who participate in binge drinking. *Neuropsychiatry*, 6(6), 321–330. <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000156>
- Yu, Q., Peng, Y., Mishra, V., Ouyang, A., Li, H., Zhang, H., ... Huang, H. (2014). Microstructure, length, and connection of limbic tracts in normal human brain development. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 228. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00228>
- Zhang, D., & Raichle, M. E. (2010). Disease and the brain’s dark energy. *Nature Reviews. Neurology*, 6(1), 15–28. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.198>

- Zhang, H., Jin, Y., Chan, J. S. Y., Yang, F.-C., & Cui, F. (2017). Dysfunctional early processing of facial expressions in hazardous drinkers: evidence from an ERP Study. *Scientific Reports*, 7(1), 13360. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13935-7>
- Zhang, Rui, & Volkow, N. D. (2019). Brain default-mode network dysfunction in addiction. *NeuroImage*, 200, 313–331. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.036>
- Zhang, Ruibin, Geng, X., & Lee, T. M. C. (2017). Large-scale functional neural network correlates of response inhibition: an fMRI meta-analysis. *Brain Structure and Function*, 222(9), 3973–3990. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1443-x>
- Zhu, X., Cortes, C. R., Mathur, K., Tomasi, D., & Momenan, R. (2017). Model-free functional connectivity and impulsivity correlates of alcohol dependence: a resting-state study. *Addiction Biology*, 22(1), 206–217. <https://doi.org/10.1111/adb.12272>
- Zhu, X., Dutta, N., Helton, S. G., Schwandt, M., Yan, J., Hodgkinson, C. A., ... Lohoff, F. W. (2015). Resting-state functional connectivity and presynaptic monoamine signaling in Alcohol Dependence. *Human Brain Mapping*, 36(12), 4808–4818. <https://doi.org/10.1002/hbm.22951>
- Zilverstand, A., Huang, A. S., Alia-Klein, N., & Goldstein, R. Z. (2018). Neuroimaging impaired response inhibition and salience attribution in human drug addiction: a systematic review. *Neuron*, 98(5), 886–903. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.048>

9. ANEXOS





Anexo I. Características de las muestras de los estudios revisados de neuroimagen con jóvenes con consumo intensivo de alcohol

Tabla 1.1. Estudios de IRM

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS (ROI) | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|---------------------|------------------|---|--|---|--|-----------------------|---|
| Banca et al. (2016) | Rango de edad: — | Episodio de BD ^a al menos 1 vez/semana durante los últimos 3 meses | Consumo de otras drogas; trastornos neurológicos (p.ej., traumatismos); problemas médicos o psiquiátricos; test de alcoholemia o de drogas positivo el día de la evaluación. | Evaluar los correlatos volumétricos de la impulsividad en jóvenes BD. | IRM – VBM | No evaluado (NE) | Los análisis de IRM no revelaron diferencias en el volumen de la SG entre ambos grupos. |
| | 30 BDs (13M) | | | | | | |
| | 21,85 ± 3,26 | | | | | | |
| | 30 No-BDs (13M) | | | | | | |
| | 22,22 ± 3,35 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS (ROI) | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|-------------------------|----------------------|--|--|--|---|--------------------------|---|
| Doallo et al. (2014) | Rango de Edad: 20-24 | ≥ 6 bebidas (10 g de alcohol) en la misma ocasión, a una velocidad de 3 bebidas/h, al menos 1/mes. | Puntuación > 90 en la escala de severidad global (GSI) del SCL-90-R; historia de trastornos neurológicos; consumo regular de cannabis u otras drogas (legales o ilegales); abuso o dependencia alcohólica según criterios DMS-III-R; historia personal o familiar de trastornos psiquiátricos; historia familiar, de primer grado, de alcoholismo. | Investigar los efectos del mantenimiento de un patrón de BD sobre el volumen de SG | IRM-VBM | NE | El mantenimiento de un patrón BD se encuentra asociado con anomalías en el volumen de SG de regiones asociadas a funciones ejecutivas (i.e. CPFdl). |
| | 11 BDs (4M) | | | | - CPFdl - CPFvl - COF - CCA | | |
| | 22,18 ± 1,08 | | | | - Corteza premotora dorsolateral | | |
| | 21 No-BDs (11M) | Los BDs mantuvieron este patrón durante ≥3 años. | | volumen de SG de la CPFdl. | | | |
| 22,43 ± 1,03 | | | | | | | |
| Heikkinen et al. (2017) | Rango de edad: 22-28 | Puntuación en el AUDIT-C > 4 en hombres y >3 en mujeres | Historia de traumatismo craneoencefálico; trastornos neurológicos; trastornos mentales severos; uso regular de otras drogas. | Examinar la relación entre el uso sostenido de alcohol durante la adolescencia y el volumen de la SG en la juventud. | IRM-VBM | NE | El mantenimiento de un patrón BD a lo largo de la adolescencia y la juventud parece estar relacionado con un ↓ volumen de SG en regiones frontales (COF y polo frontal) y temporales (GTS), así como en la CCA y la ínsula. |
| | 35 BDs (20M) | | | | - CCA - CCP | | |
| | 24,9 ± 1,4 | Todos los participantes mantuvieron este patrón ≥10 años | | | - GFS y GFM - Pars triangularis - GTI, GTM y GTS - Hipocampo - Ínsula | | |
| | 27 No-BDs (15M) | | | | | | |
| | 24,6 ± 1,6 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS (ROI) | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|----------------------|---|--------------------------------------|---|--|--|--|--|
| Howell et al. (2013) | Rango de edad: — | Episodio de BD al menos 1 vez/semana | Consumo regular de otras sustancias de abuso; desórdenes psiquiátricos mayores de acuerdo con el <i>Mini International Neuropsychiatric Inventory</i> ; trastornos neurológicos o traumatismo craneoencefálico; test de alcoholemia o de drogas positivo el día de la evaluación. | Evaluar las diferencias en el volumen de la SG del estriado ventral, la amígdala y el hipocampo entre BDs y un grupo de controles. | IRM-VBM - Estriado ventral - Amígdala - Hipocampo | NE | Los BDs presentaban ↑ volumen de la SG en el estriado ventral, de forma bilateral, en comparación con su pares control. |
| | 19 BDs (12M) 22,95 ± 3,41 | últimos 3 meses. | | | | | |
| | 19 No-BDs (12M) 24,63 ± 4,40 | | | | | | |
| Kvamme et al. (2016) | Rango de edad: — | Episodio de BD al menos 1 vez/semana | Consumo regular de otras sustancias de abuso; desórdenes psiquiátricos mayores de acuerdo con el <i>Mini International Neuropsychiatric Inventory</i> ; trastornos neurológicos o traumatismo craneoencefálico; test de alcoholemia o de drogas positivo el día de la evaluación. | Explorar la existencia de diferencias volumétricas entre hombres y mujeres con y sin un patrón BD. | IRM-VBM - Estriado ventral | Hombres: ↓ Los BDs volumen que los No-BDs. Mujeres: Las BDs ↑ volumen que las No-BDs. | El patrón BD reveló anomalías en varias regiones cerebrales (corteza prefrontal, estriado ventral, áreas premotoras, corteza somatosensorial y el giro temporal medio) con diferencias asociadas al género de los participantes. |
| | 30 BDs (12M) Hombres (H): 21,4 ± 2,83 Mujeres (M): 21,08 ± 1,78 | durante los últimos 6 meses. | | | | | |
| | 46 No-BDs (23M) H: 22,3 ± 2,05 M: 20,26 ± 1,28 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS (ROI) | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|------------------------|---|---|--|---|--|--------------------------|---|
| Luciana et al. (2013) | Rango de edad primera evaluación: | Primera evaluación: | No haber probado el alcohol u otras drogas durante la primera evaluación; | Examinar los efectos del consumo de alcohol en una muestra de adolescentes con un patrón de desarrollo típico. | IRM-SBM | NE | La ausencia de diferencias previas al inicio de consumo de alcohol entre los grupos, unidas a las anomalías en el grosor cortical del GFM en el grupo de bebedores tras dos años de seguimiento, indican que el BD influye sobre los patrones típicos de maduración cerebral. |
| | 14-19 | Todos los participantes eran abstemios | según DSM-IV; trastornos neurológicos; enfermedades crónicas; CI < 70; historia de trastornos del aprendizaje o TDAH; historia de traumatismos craneoencefálicos; complicaciones durante el nacimiento. | | Grosor cortical y volumen de SB | | |
| | Seguimiento a los 2 años: 30 BDs (14M) 17,1 ± 1,2 | Seguimiento (2 años): grupo de bebedores media de 5.4 bebidas/ ocasión. | | | | | |
| Mashhoon et al. (2014) | Rango de edad: 18-24 | ≥ 3 episodios de BD al mes durante los últimos 6 meses. | Historia de trastornos psiquiátricos según el DSM-IV; trastornos neurológicos; uso o dependencia de sustancias psicoactivas (incluida la nicotina); medicación con efectos psicoactivos; problemas médicos severos (p.ej. episodios de pérdida de consciencia); test de drogas positivo el día de la prueba. | Investigar las potenciales diferencias en el grosor cortical de diferentes regiones cerebrales entre BDs y controles. | IRM-SBM | NE | El BD estaba asociado con un menor grosor cortical del CCA derecho y del CCP izquierdo. |
| | 23 BDs (11M) 22,0 ± 1,2 | | | | - CCA - CCP - Surco parieto-occipital | | |
| | 31 No-BDs (15M) 21,5 ± 1,6 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS (ROI) | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|----------------------------------|--|---|--|--|--|--|--|
| Meda et al. (2018) LNG | Rango de edad primera evaluación: 18-23 | La muestra incluía voluntarios con diferentes rangos de consumo, a los que se les asignó una puntuación determinada en función de sus hábitos de consumo. | Diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar; historia de migrañas o traumatismo craneoencefálico; falta de información acerca del consumo de alcohol; ausencia de alguna de las dos evaluaciones; test de alcoholemia positivo el día de la prueba. | Evaluar la relación entre el consumo de alcohol y el volumen de SG del hipocampo. | IRM - Hipocampo - Giro Parahipocampal | NE | Se observó una relación significativa entre el índice de consumo de alcohol y una reducción del volumen del hipocampo y del giro parahipocampal. |
| | Seguimiento a los 2 años 146 participantes (85M) 18,41 ± 0,63 | | | | | | |
| Sousa et al. (2017) | Rango de edad: 18-23 20 BDs (10M) 20,45 ± 1,60 16 No-BDs (10M) 21 ± 1,71 | ≥ 1 episodio de BD al mes durante los últimos 10 meses. | Puntuación en el AUDIT ≥ 20; Puntuación > 90 en la escala de severidad global (GSI) del SCL-90-R; déficits perceptivos no corregidos; traumatismo craneoencefálico; consumo regular de cannabis; historia de consumo de otras drogas (ilegales o legales); historia personal o familiar de trastornos neurológicos o psiquiátricos según el DSM-IV (incluyendo trastornos por uso o abuso del alcohol [AUD]). | Examinar la densidad de la SG en jóvenes BDs y No-BDs de regiones centrales para procesos de auto- regulación. | IRM-VBM - GFS - GFM - GFI - Giro orbitofrontal superior - CCA - Caudado - NAcc | Hombres: BDs ↑ densidad de SG en el GFM izquierdo que los No-BDs. Mujeres: BDs ↑ densidad de SG en el GFM izquierdo que las No-BDs. | Los resultados de IRM revelaron que los BDs, en comparación con los controles, presentaban ↑ densidad de SG en el GFM izquierdo, un área asociada al funcionamiento de diferentes procesos de control cognitivo. |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS (ROI) | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|------------------------|---|--|---|---|--|--|---|
| Squeglia et al. (2012) | Rango de edad: 16-19 | ≥ 1 episodio de BD en los últimos 3 meses. | Historial parental de trastorno bipolar o trastorno de personalidad; nacimiento prematuro o exposición fetal al alcohol o a otras drogas; problemas médicos severos; ser zurdo; historial de uso de medicaciones psicotrópicas; diagnóstico, presente o pasado, de trastornos del eje I del DMS-IV (excepto trastornos de conducta, fobia o AUD); consumo de cannabis > 3 veces/mes; >25 ocasiones de consumo de otras drogas; consumo de sustancias 72h antes del escáner. | Explorar el grosor cortical en mujeres y hombres adolescentes con un patrón BD. | IRM-SBM - 13 regiones del lóbulo frontal | Hombres: Los BDs (vs. No-BDs) ↓ grosor cortical en regiones frontales. Mujeres: Las BDs (vs. No-BDs) ↑ grosor cortical en regiones frontales. | Los resultados revelaron la presencia de anomalías diferenciadas en función del sexo, relacionadas con un patrón BD. |
| | 29 BDs (14M) H: 18,6 ± 0,56 M: 17,8 ± 1,01 30 No-BDs (15M) H: 17,9 ± 1,15 M: 18,02 ± 1,1 | | | | | | |
| Whelan et al. (2014) | Rango de edad: — 115 BDs (66M) 14,62 ± 0,39 150 No-BDs (79M) 14,53 ± 0,43 | ≥ 3 episodios de BD a lo largo de la vida, siempre y cuando conllevaran a un estado de embriaguez. | Embarazo; problemas durante la gestación; problemas médicos severos (p.ej. diabetes); trastornos neurológicos o del desarrollo severos; trastornos psiquiátricos o déficits cognitivos (CI < 70). | Explorar (con análisis de <i>machine learning</i>) las diferencias en el cerebro de adolescentes con y sin un patrón BD. | IRM-VBM | NE | El BD se encuentra asociado con un ↓ volumen del GFI derecho, de la CPFvm derecha y del GFM izquierdo, así como un ↑ volumen del putamen derecho. |

Tabla 1.2. Estudios de DTI

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|-----------------------|--|---|---|--|--|--------------------------|--|
| Correas et al. (2016) | Rango de edad en primera evaluación: | BAC ≥ 0.08 g/dl, al menos 1 vez durante el último mes. | Historia personal de trastornos psiquiátricos según el DSM-IV-TR; historia familiar (en primer grado) de trastornos psicopatológicos mayores; historia familiar de alcoholismo o abuso o dependencia de otras sustancias; consumo de drogas ilegales (excepto cannabis); uso de medicación (excepto cannabis); déficits perceptivos no corregidos; puntuación AUDIT ≥ 20 ; test de alcoholemia positivo el día de IRM. | Evaluar la evolución de la conectividad estructural y funcional en jóvenes BDs a lo largo de 2 años. | IRM-DTI | NE | No se observaron diferencias en las medidas de DTI en ninguna de las dos evaluaciones. |
| | Segunda evaluación 2 años después | | | | | | |
| | 17 BDs (8M) | | | | | | |
| | 22 No-BDs (12M) | | | | | | |
| Jacobus et al. (2009) | Rango de edad: 16-19 | ≥ 1 episodio de BD en los últimos 3 meses. | Historia de trastornos psiquiátricos según el DSM-IV (excepto AUD o trastorno por abuso de cannabis); uso de medicaciones psicoactivas; problemas de enfermedad crónica; problemas neurológicos (p.ej., pérdida de conciencia > 2 min); nacimiento prematuro o exposición fetal al alcohol; déficits perceptivos no corregidos; test de alcoholemia positivo el día de la prueba. | Examinar la integridad de la SB en una muestra de adolescentes con historia de consumo de cannabis y BD. | IRM-DTI | NE | Los BDs (vs. No-BDs) mostraron una \downarrow FA en varios de los principales haces de materia blanca del cerebro. |
| | 14 BDs (2M) ^c 18,1 \pm 0,7 | | | | | | |
| | 14 No-BDs (2M) | | | | | | |
| | 17,3 \pm 0,8 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|-----------------------|--|---|---|--|---|--------------------------|---|
| Kashfi et al. (2017) | Rango de edad: 21-26 | ≥ 3 episodios de BD en los últimos 3 meses. | Test de alcoholemia y drogas positivo el día de la prueba. Además, se evaluaron una serie de variables asociadas al consumo de otras drogas, así como a episodios de depresión o ansiedad, pero ningún participante fue excluido en función de su estado en estas variables. | Investigar las potenciales asociaciones entre la conectividad de la SB y el BD en una muestra de estudiantes universitarios. | IRM-DTI - CRA - CC - Extremo anterior y posterior de la cápsula interna y de la externa. | NE | Los BDs mostraron ↑ conectividad de la CRA derecha, la cápsula externa derecha y el cingulado, sugiriendo que el BD se asocia a anomalías en la SB de adultos jóvenes. |
| | 12 BDs (6M) 22,08 ± 1,38 | Controles: ≤ 5 bebidas/ ocasión. | | | | | |
| | 12 Controles (6M) 23,42 ± 1,51 | | | | | | |
| Luciana et al. (2013) | Rango de edad primera evaluación: 14-19 | Primera evaluación: Todos los participantes eran abstemios. | No haber probado el alcohol u otras drogas durante la primera evaluación; trastornos mentales según DSM-IV; trastornos neurológicos; enfermedades crónicas; CI < 70; historia de trastornos del aprendizaje o TDAH; historia de traumatismos craneoencefálicos; complicaciones durante el nacimiento. | Examinar los efectos del consumo de alcohol en una muestra de adolescentes con un desarrollo normativo. | IRM-DTI | NE | El grupo de abstemios, en comparación con el grupo de bebedores, presentó ↑ FA y ↑ volumen de SB en un período de dos años, en ausencia de diferencias entre los grupos en la primera evaluación. |
| LNG | Seguimiento a los 2 años. 30 BDs (14M) 17,1 ± 1,2 | Seguimiento (2 años): grupo de bebedores media de 5.4 bebidas/ ocasión. | | | | | |
| | 25 Abstemios (11M) 16,7 ± 1,3 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|------------------------------|-------------------------|---|---|---|--|--------------------------|--|
| McQueeny et al. (2009) | Rango de edad: 16-19 | ≥ 1 episodio de BD en los últimos 3 meses. | Historia de trastornos neurológicos o psiquiátricos; historia de abuso de alcohol u otras drogas; ser zurdo; exposición prenatal al alcohol; uso de medicaciones con efectos psicoactivos; test de alcoholemia o drogas positivo el día de la prueba. | Evaluar la integridad de la SB en adolescentes con un patrón BD. | IRM-DTI | NE | Los BDs presentaron anomalías en la integridad de la SB (↓ FA) en hasta 18 tractos diferentes (tractos de asociación, comisurales y fibras de proyección). |
| | 14 BDs (2M) | | | | | | |
| | 18,09 ± 0,69 | | | | | | |
| Morris et al. (2018) | 14 No-BDs (2M) | | | | | | |
| | Rango de edad: — | 1 episodio de BD al menos a la semana durante los últimos 6 meses. | Trastornos psiquiátricos mayores; adicción a alguna droga (incluyendo alcohol y excluyendo a la nicotina); uso regular de otras drogas; enfermedad grave o tratamiento con fármacos con efectos psicoactivos; ser zurdo. | Investigar la microestructura de la SB en un grupo de jóvenes BD. | IRM-NODDI - Estriado ventral | NE | El BD parece dar lugar a anomalías en la microestructura de la SB y de la SG en regiones frontales y parietales, habitualmente implicadas en procesos atencionales y de control cognitivo, así como en el estriado ventral, una región asociada a procesos motivacionales y/o de recompensa. |
| | 28 BDs (11M) | | | | | | |
| | 22,03 ± 4,47 | | | | | | |
| | 38 No-BDs (24M) | | | | | | |
| | 23,69 ± 3,85 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|---------------------|---|------------------------------|--|--|---|--|--|
| Smith et al. (2017) | Rango de edad: 18-25 | BDs: Binge score > 30 | Presente o pasado desorden médico, neurológico o psiquiátrico; cualquier uso de medicación | Explorar la relación entre el BD y la integridad de la SB. | IRM-DTI - 5 segmentos del CC: i) prefrontal; ii) premotor/ AMS; iii) motor; iv) sensorial; v) parietal, temporal y occipital (PTO). | Hombres: BDs (vs. No-BDs) ↓ FA. Mujeres: BDs (vs. No-BDs) ↑ FA. | El patrón BD se asoció con anomalías en la integridad de la SB de varios segmentos del cuerpo calloso. Estas anomalías parecen estar moduladas por el sexo de los participantes, con hombres y mujeres BDs mostrando patrones contrapuestos. |
| LNG | Primera evaluación: 20 BDs (10 M) H: 20,3 ± 1,06 M: 19,6 ± 0,97 20 No-BDs (10M) H: 20,5 ± 2,46 M: 20,8 ± 2,15 Segunda evaluación (de 8 a 12 meses después): 19 BDs (9M) 18 No-BDs (9M) | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TÉCNICA DE NEUROIMAGEN/ REGIONES DE INTERÉS | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|------------------------|--|---------------------------------------|---|---|--|--------------------------|--|
| Sousa et al. (2019) | Rango de edad: 18-23 20 BDs (10 mujeres) 20,4 ± 1,6 14 No-BDs (8 mujeres) 20,86 ± 1,7 | ≥ 1 episodio de BD | Historia de traumatismo cerebral; consumo regular u ocasional de otras drogas o sustancias psicoactivas; historia personal o familiar de trastornos neurológicos. | Evaluar la conectividad estructural y funcional de la red de control ejecutivo. | <u>IRM-DTI</u> - Red de control ejecutivo (atlas Figley et al 2015) Conexión CP Fdl- lóbulo parietal (atlas Figley et al 2015). | NE | No se observaron diferencias en las medidas de DTI. Sin embargo, sí se observaron diferencias en la conectividad funcional en estado de reposo (ver Tabla 1.4 IRMf-resting- state). |

Tabla 1.3. Estudios de IRMf

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|---------------------------|----------------------|--|---|--|--|-----------------------|--|
| Control Inhibitorio | | | | | | | |
| Ames, Wong, et al. (2014) | Rango de edad: 18-22 | Episodio de BD a al menos 2 veces/ semana. | Historia de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos; uso de medicamentos con efectos psicoactivos; ser zurdo. | Evaluar los sustratos neurales de la inhibición de respuesta frente a estímulos relacionados con el alcohol en jóvenes BD. | Tarea Go/NoGo con estímulos alcohólicos como estímulos NoGo. | NE | Los BDs presentaban una respuesta neural durante la inhibición exitosa de regiones cerebrales asociadas a procesos de control inhibitorio (CPFdI, giro cingulado e ínsula anterior) en comparación con los No-BDs. |
| | 21 BDs (11M) | | | | | | |
| | 20,2 ± 1,4 | Hombres: ≥ 15 bebidas/semana. | | | | | |
| | 20 No-BDs (13M) | | | | | | |
| | 20,7 ± 1,1 | Mujeres: ≥ 8 bebidas/semana. | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|-----------------------------|--------------------------------|--|---|---|--|-----------------------|---|
| Campanella et al. (2017) | Rango de edad: — | Puntuación en el AUDIT ≥ 8 | Problemas médicos severos; trastornos neurológicos | Examinar los efectos de un contexto | Tarea Go/NoGo con contextos | NE | Pese a la ausencia de diferencias durante las inhibiciones exitosas, se observaron diferencias en la señal BOLD asociada a las falsas alarmas. Mientras que los BDs reclutaban áreas visuales y motivacionales (caudado, amígdala, giro occipital superior), los LDs mostraron activaciones en áreas frontales y temporales asociadas a procesos atencionales y de control cognitivo. |
| | 19 BDs (12M) 24,7 \pm 3 | | (incluyendo epilepsia o historia de traumatismo craneoencefálico); déficits visuales no corregidos; consumo de drogas ilegales (incluyendo cannabis). | alcohólico sobre la inhibición de respuesta en función del patrón de consumo de alcohol de los participantes. | (alcohólico, no-alcohólico, neutro), estímulos letras (Go: M; NoGo: W) | | |
| | 17 LDs (10M) 25,8 \pm 4,2 | | | | | | |
| Cohen-Gilbert et al. (2017) | Rango de edad: 18-20 | Rango de consumo alcohólico: 0-19 episodios de BD durante los últimos 3 meses. | Consumo regular de drogas ilegales; >10 episodios de consumo de cannabis; >25 episodios de consumo de tabaco. | Examinar la respuesta neural durante una Go/NoGo con contextos emocionales en jóvenes BD. | Tarea Go/NoGo con imágenes con valencia positiva, negativa y neutra como contexto y letras como estímulos (Go: cualquier letra; NoGo: X) | NE | El número de episodios de BD estaba relacionado con una actividad en regiones ejecutivas (p.ej., CPFd, GFS, GFM, CCA) durante la inhibición exitosa en contextos con imágenes negativas. |
| | 23 (16M) participantes | | Todos los participantes estaban libres de trastornos neurológicos. | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|----------------------|----------------------|---|--|---|---|-----------------------|--|
| Herman et al. (2018) | Rango de edad: 18-40 | Binge score (BS) puntuación calculada a partir de: nº de bebidas, | Historia de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos; tratamiento médico en curso en el momento de la prueba; embarazo; déficits perceptivos no corregidos. | Evaluar la modulación de los contextos emocionales sobre la inhibición de respuesta en jóvenes BD. | Tarea Stop Signal con imágenes de expresiones faciales emocionales como estímulos. | NE | El BD se asoció con una ↑ actividad neural del córtex occipital lateral, el giro angular y el polo frontal, durante la inhibición exitosa (independientemente del contexto). Además, la puntuación BS se asoció con una facilitación conductual (↓ SSTRT) y ↓ ante caras con expresión de miedo. |
| | 30 (21M) BDs | | | | | | |
| | 23,4 ± 5,01 | velocidad de consumo y nº de borracheras. | | | | | |
| Kashfi et al. (2017) | Rango de edad: 21-26 | ≥ 3 episodios de BD en los últimos 3 meses. | Abuso de otras drogas; Test de alcoholemia y drogas positivo el día de la evaluación. | Identificar las bases neurales de la atención espacial y la interferencia cognitiva en estudiantes universitarios con patrón de consumo BD. | Tarea Stroop espacial (flechas vs barras). | NE | Los BDs (vs. MoDs) mostraron una peor ejecución de la tarea, así como una ↑ actividad en el CCA derecho y en el cerebelo, a la vez que una ↓ actividad en regiones temporales y parietales. |
| | 12 BDs (6M) | | | | | | |
| | 22,1 ± 1,4 | | | | | | |
| | 12 MoDs (6M) | | | | | | |
| | 23,4 ± 1,5 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|------------------------------------|--|--|--|--|------------------------------------|--|---|
| Molnar et al. (2018) | Rango de edad: — | BDs ≥ 5 episodios de BD en los últimos 6 meses. | Historia de migrañas o traumatismo craneoencefálico; trastornos neuropsiquiátricos; déficits perceptivos no corregidos; contraindicaciones para la IRM. Ninguno de los participantes consumió otras drogas durante el último mes ni estaba en tratamiento por AUD. | Examinar los correlatos neurales del control cognitivo y sus posibles anomalías asociadas a un patrón BD. | Tarea Stroop (colores) | No se observaron diferencias a nivel conductual. | Pese a la ausencia de diferencias en el número de errores, los BDs respondieron significativamente más despacio durante los ensayos incongruentes en comparación con los LDs. Además, los BDs (vs. LDs) mostraron una actividad ↑ en el CPFvl y en el tálamo durante estos ensayos. |
| | 14 BDs (9M) 23,8 ± 3,4 | LDs ≤ 2 episodios de BD en los últimos 6 meses. | | | | | |
| | 17 LDs (9M) 25,5 ± 4,1 | | | | | | |
| Wetherill et al. (2013) LNG | 20 HDs (9M) <u>Línea base:</u> 14,7 ± 1,1 <u>Seguimiento:</u> 18,5 ± 1,9 | <i>Heavy Episodic Drinking</i> (ver Wetherill et al., 2013). LDs: < 4 bebidas/ ocasión < 1 día de consumo/ mes | Historia parental de trastorno bipolar o desórdenes de personalidad; exposición prenatal al alcohol u otras drogas; nacimiento prematuro; ser zurdo; enfermedades crónicas, neurológicas o psiquiátricas según DSM-IV; traumatismo craneoencefálico con pérdida de consciencia > 2 min; uso de medicamentos psicoactivos; déficits perceptivos no corregidos; > 6 episodios de consumo de alcohol, tabaco o drogas ilegales. | Determinar las potenciales anomalías en la inhibición de respuesta previas y posteriores al inicio del consumo de alcohol. | Tarea Go/NoGo (formas geométricas) | NE | Los HDs mostraron una ↓ actividad en regiones asociadas al control inhibitorio (GFM, LPI, cerebelo) durante la inhibición exitosa antes de iniciarse en el consumo de alcohol. Estas mismas regiones mostraron una respuesta ↑ en los HDs (vs. LDs) una vez iniciado el consumo. No se observaron diferencias conductuales entre ambos grupos en ninguna de las evaluaciones. |
| | 20 LDs (9M) <u>Línea base:</u> 14,1 ± 1,2 <u>Seguimiento:</u> 17,6 ± 1,2 | | | | | | |
| | | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|--------------------------|------------------|---|--|--|-------------------|-----------------------|---|
| Whelan et al. (2014) | Rango de edad: — | ≥ 3 episodios de BD a lo largo de la vida, siempre y cuando conllevasen a un estado de embriaguez. | Embarazo; problemas durante la gestación; médicos severos (p.ej. diabetes); trastornos neurológicos o del desarrollo severos; trastornos psiquiátricos o déficits cognitivos (CI < 70). | Explorar (con análisis de <i>machine learning</i>) las diferencias en el cerebro de adolescentes con y sin un patrón BD. | Tarea Stop Signal | NE | Los BDs mostraron, en comparación con los No-BDs, una ↑ actividad neural tanto durante la inhibición exitosa (precuneus) como durante los errores de inhibición (giro precentral derecho y giro postcentral izquierdo). |
| | 115 BDs (66M) | | | | | | |
| | 14,62 ± 0,39 | | | | | | |
| | 150 No-BDs (79M) | | | | | | |
| Memoria de Trabajo | | | | | | | |
| Campanella et al. (2013) | Rango de edad: — | ≥ 6 bebidas (10 g de alcohol) en la misma ocasión, a una velocidad de 2 bebidas/h durante 2-3 veces por semana. | Problemas médicos severos; trastornos neurológicos (incluyendo epilepsia o historia de lesiones en la cabeza); déficits visuales no corregidos; consumo de otras drogas (excepto cannabis y tabaco). | Comparar las potenciales diferencias en la actividad neural de jóvenes con y sin un patrón BD durante una tarea de memoria de trabajo. | Tarea n-back | NE | Los BDs (vs. No-BDs) mostraron un ↑ de la actividad BOLD en el área motora pre-suplementaria durante la realización de la tarea, en ausencia de diferencias conductuales. |
| | 16 BDs (9M) | | | | | | |
| | 20,9 ± 1,8 | | | | | | |
| | 16 No-BDs (9M) | | | | | | |
| | 21,6 ± 2,6 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|------------------------|---|--|---|---|--------------------------------------|--|--|
| Squeglia et al. (2011) | Rango de edad: — 40 BD (13M) H: 18,1 ± 0,7 M: 17,8 ± 1 55 No-BDs (24M) H: 17,7 ± 1 M: 18,1 ± 0,92 | ≥ 1 episodio de BD en los últimos 3 meses. | Historial parental de trastorno bipolar o trastorno de personalidad; nacimiento prematuro o exposición fetal al alcohol o a otras drogas; enfermedades graves; ser zurdo; uso de medicaciones psicotrópicas; diagnóstico de trastornos del eje I del DMS-IV (excepto trastornos de conducta, fobia o AUD); consumo de cannabis > 3 veces/mes; >25 ocasiones de consumo de otras drogas; consumo de sustancias 72h antes de IRM. | Examinar los efectos del BD en la actividad neural asociada a una tarea de memoria de trabajo espacial. | Tarea de memoria de trabajo espacial | Hombres: BDs (vs. No-BDs) ↑ actividad neural. Mujeres: BDs (vs. No-BDs) ↓ actividad BOLD. | Un patrón BD durante la adolescencia se asocia, de forma específica en función del género, con anomalías en la respuesta neural de regiones frontales y temporales durante la realización de una tarea de memoria de trabajo en ausencia de diferencias conductuales entre los grupos. |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMF | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|---|--|--|--|---|--|--|--|
| Toma de Decisiones y Procesamiento de Recompensas | | | | | | | |
| Crane et al. (2017) | Rango de edad: 21-31 27 BDs (12M) 24 ± 2,2 23 No-BDs (10M) 25,7 ± 2,9 | ≥ 1 episodio de BD durante el último mes. | Diagnóstico presente o pasado según DSM-IV; historia de trastornos por abuso de sustancias; problemas médicos severos; trabajo de turno de noche; > 5 cigarrillos/día; uso diario de cualquier medicación, excepto anticonceptivos. | Examinar la respuesta neural asociada a la recepción de ganancias y pérdidas en jóvenes BD. | Tarea de toma de decisiones ("Doors" task). | NE | Los BDs (vs. No-BDs) mostraron ↑ activación en el NAcc, así como una ↓ conectividad entre el NAcc y la CCA dorsal durante los ensayos de recompensa en comparación con los ensayos de pérdidas. |
| Cservenka et al. (2015) | Rango de edad línea base: 12-16 17 BDs (9M) <u>Línea base:</u> 14,9 ± 1 <u>Seguimiento:</u> 16,9 ± 1,3 17 No-BDs (9M) <u>Línea base:</u> 14,8 ± 0,8 <u>Seguimiento:</u> 16,7 ± 1,2 | ≥ 1 episodio de BD en los últimos 3 meses o en su lugar ≥ 2 ocasiones con consumo de ≥ 4 bebidas/ocasión en los últimos 3 meses. | Historia parental de trastornos psicóticos; exposición prenatal al alcohol; traumatismo con pérdida de conciencia; uso de medicamentos con efectos psicoactivos; ser zurdo; problemas médicos o neurológicos severos. En línea base: > 10 episodios de consumo a lo largo de la vida; >5 ocasiones de consumo de cannabis; > 4 cigarrillos/día. | Evaluar los efectos del BD sobre las bases neurales del procesamiento de recompensas a lo largo de la adolescencia. | Tarea toma de decisiones con incentivos económicos (<i>Wheel of Fortune</i>) | Los hombres presentaron ↓ actividad BOLD, en comparación con los No-BDs durante la segunda evaluación. La muestra seleccionada no presentaba diferencias en la respuesta neural en la primera evaluación, algo que parece sugerir que las diferencias observadas serían debidas al consumo de alcohol. | Los BDs mostraron una actividad ↓ en el cerebelo durante los ensayos de recompensa (vs. no recompensa), en comparación con los No-BDs durante la segunda evaluación. La muestra seleccionada no presentaba diferencias en la respuesta neural en la primera evaluación, algo que parece sugerir que las diferencias observadas serían debidas al consumo de alcohol. |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|--------------------------------|---|---|---|---|--|-----------------------|--|
| Jones et al. (2016) LNG | Rango de edad línea base: 13-16 | ≥ 1 episodio de BD en los últimos 3 meses o en su lugar ≥ 2 ocasiones con consumo de ≥ 4 bebidas/ ocasión en los últimos 3 meses. | Consumo de otras drogas ilegales; trastorno psiquiátrico según DSM-IV; problemas médicos o neurológicos severos; trastorno del aprendizaje; historia parental de trastornos psicóticos; exposición prenatal al alcohol. | Evaluar el proceso de toma de decisiones bajo riesgo en adolescentes con y sin un patrón de consumo BD. | Tarea toma de decisiones con incentivos económicos (<i>Wheel of Fortune</i>) | NE | Los BDs (vs. No-BDs) mostraron una actividad ↓ en regiones fronto-parietales, durante la toma de decisiones arriesgadas (vs. seguras) tanto en la primera como en la segunda evaluación, así como en el caudado durante la segunda evaluación. |
| | 13 BDs (5M) Línea base: 14,9 ± 1,2 Seguimiento: 17,7 ± 1,2 | | En línea base: > 10 episodios de consumo a lo largo de la vida; >5 ocasiones de consumo de cannabis; > 4 cigarrillos/día. | | | | |
| | 13 No-BDs (5M) Línea base: 14,9 ± 1,1 Seguimiento: 17 ± 1,1 | | | | | | |
| Whelan et al. (2014) | Rango de edad: — | ≥ 3 episodios de BD a lo largo de la vida, siempre y cuando conllevasen a un estado de embriaguez. | Embarazo; problemas durante la gestación; problemas médicos severos (p.ej., diabetes); trastornos neurológicos o del desarrollo severos; trastornos psiquiátricos o cognitivos (CI < 70). | Explorar (con análisis de <i>machine learning</i>) las diferencias en el cerebro de adolescentes con y sin un patrón BD. | Tarea de anticipación de recepción de incentivos (<i>Monetary Incentive Delay</i>) | NE | Los BDs (vs. No-BDs) mostraron una actividad ↓ en el putamen y en el hipocampo durante la anticipación de incentivos, así como una actividad ↓ en el GFI izquierdo y en CPFvm tanto durante la anticipación como durante la recepción de recompensas económicas. |
| | 115 BDs (66M) 14,62 ± 0,39 | | | | | | |
| | 150 No-BDs (79M) 14,53 ± 0,43 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|---------------------|------------------|--|--|--|---|-----------------------|---|
| Worbe et al. (2014) | Rango de edad: — | > 8 bebidas/ocasión | Historia de trastornos neurológicos o psiquiátricos; | Determinar si el BD se encuentra asociado con una mayor asunción de riesgos y con una menor sensibilidad a la anticipación de consecuencias negativas. | Tarea de toma de decisiones bajo riesgo (Anticipatory risk-taking task) | NE | Los BDs realizaron un mayor número de elecciones de riesgo en la condición de pérdidas elevadas que sus pares No-BD. A su vez, mostraron una ↑ actividad en regiones asociadas al control cognitivo y al procesamiento de estímulos motivacionales (CPFDL, lóbulo parietal superior, COF). Sin embargo, las diferencias observadas desaparecieron cuando se les proporcionaba <i>feedback</i> durante la realización de la tarea. |
| | 19 BD (11M) | (> 6 para mujeres) en un período de 2h, al menos 1 vez/semana durante los últimos 3 meses. | consumo regular de otras drogas (excepto nicotina). | | | | |
| | 21 No-BDs (12M) | | | | | | |
| | 24,1 ± 3,1 | | | | | | |
| Xiao et al. (2013) | Rango de edad: — | ≥ 5 bebidas/ocasión | Historia de trastornos neurológicos o psiquiátricos; | Investigar los correlatos neurales de la toma de decisiones afectiva en una muestra con adolescentes BDs. | Test de juego de Iowa (IGT, Iowa Gambling Test) | NE | Los BDs (vs. No-BDs) presentaron un peor rendimiento, así como una ↑ actividad en la ínsula y en la amígdala durante la toma de decisiones afectiva. |
| | 14 BDs (6M) | ≥ 1 ocasión en el último mes. | ser zurdo; déficits perceptivos no corregidos. | | | | |
| | 17,3 ± 0,5 | | | | | | |
| | 14 No-BDs (9M) | | | | | | |
| | 17,1 ± 0,7 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|---------------------------------------|---|---|--|--|-------------------------------------|-----------------------|--|
| Exposición ante estímulos alcohólicos | | | | | | | |
| Ames, Grenard et al. (2014) | Rango de edad: 18-22 17 BDs (8M) 20,2 ± 1,2 | Episodio de BD ≥ 2 veces/semana Hombres: ≥ 15 bebidas/semana | Historia de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos; uso de medicamentos con efectos psicoactivos. | Identificar los mecanismos neurales implicados en respuestas automáticas y sesgos atencionales, hacia estímulos relacionados con el alcohol. | Tarea de asociación implícita (IAT) | NE | Los BDs presentaron un mayor nivel de asociación implícita hacia el alcohol que los No-BDs. Además, se observaron diferencias en la actividad del putamen, la insula y la COF, con patrones diferenciados en función de las áreas cerebrales. Concretamente, mostraron una actividad ↓ en la COF y una actividad ↑ en el resto de las regiones durante los ensayos compatibles (respuesta automática). |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|------------------------|-----------------------------|---|---|---|---|-----------------------|---|
| Brumback et al. (2015) | Rango de edad: 16-19 | ≥ 3 episodios de BD en el último mes. | Historia de trastornos psiquiátricos o neurológicos; historia familiar de trastorno bipolar o trastorno psicótico; exposición fetal al alcohol; déficits perceptivos no corregidos; uso de medicación psicoactiva; consumo de cannabis (>50 ocasiones); otras drogas (>15 episodios); consumo de alcohol durante el período de abstinencia. | Examinar las diferencias durante una tarea de reactividad alcohólica entre adolescentes con y sin un patrón BD, antes y después de 1 mes de abstinencia monitorizada. | Tarea de exposición a imágenes alcohólicas (y no alcohólicas) | NE | En la primera evaluación los BDs (vs. No-BDs) mostraron una ↑ actividad BOLD en regiones asociadas al procesamiento de recompensas y a la toma de decisiones (p.ej. CCA, estriado dorsal, globo pálido), sugiriendo una reactividad incrementada frente a los estímulos alcohólicos. Sin embargo, tras un mes de abstinencia no se observaron diferencias entre ambos grupos. |
| Test-retest | 22 BDs (12M) 17,9 ± 0,7 | Línea Base: BD en las últimas 2 semanas. | | | | | |
| | 16 No-BDs(7M) 17,4 ± 0,7 | Seguimiento: 1 mes de abstinencia monitorizada. | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMf | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|----------------------------|----------------------|--|---|---|--|-----------------------|---|
| Otros Procesos | | | | | | | |
| Aprendizaje Verbal | | | | | | | |
| Schweinsburg et al. (2010) | Rango de edad: 16-18 | ≥ 1 episodio de BD en los últimos 3 meses. | Historia de trastornos neurológicos o psiquiátricos; > 10 episodios de consumo de otras drogas; trastornos del aprendizaje; exposición prenatal al alcohol; traumatismo craneoencefálico; historia familiar de trastornos psicóticos o trastorno bipolar I. | Evaluar los procesos de aprendizaje verbal en adolescentes con y sin un patrón de consumo BD. | Tarea de codificación de pares de palabras | NE | En ausencia de diferencias conductuales, los BDs mostraron una actividad ↓ en el precuneus, el giro parahipocampal y en regiones occipitales, junto con una actividad ↑ en el GFS, el LPI o el giro cingulado, en comparación con los No-BDs. |
| | 12 BD (2M) | | | | | | |
| | 18,2 ± 0,8 | | | | | | |
| | 12 No-BDs (4M) | | | | | | |
| | 17,8 ± 0,9 | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TAREA IRMF | DIFERENCIAS DE GÉNERO | RESULTADOS |
|------------------------------|---|--|--|---|--|-----------------------|--|
| Procesamiento Emocional | | | | | | | |
| Maurage et al. (2013) | Rango de edad: — 12 BD (5M) 24,2 ± 4,5 12 No-BDs (5M) 23,4 ± 4,2 | > 5 bebidas/ ocasión a una velocidad de consumo > 2 bebidas/h y > 3 veces por semana. | Historia familiar o personal de AUD; consumo de otras drogas (excepto tabaco) o medicamentos con efectos psicoactivos; trastornos del sistema nervioso central; problemas de auditivos; elevadas puntuaciones en una escala de depresión (BDI) y en una escala de ansiedad (STAI A-B). | Examinar los posibles efectos del BD sobre la respuesta neural asociada al procesamiento de vocalizaciones emocionales. | Tarea de categorización emocional (<i>Montreal Affective Voices Battery</i>) | NE | Los BDs (vs. No-BDs) presentaron un mayor número de errores en la ejecución de la tarea. Además, mostraron ↑ actividad del GFM y ↓ en el GTS. Estos resultados indican la presencia de dificultades en los BDs para discriminar estímulos auditivos afectivos reflejadas por la menor actividad del GTS. |
| Whelan et al. (2014) | Rango de edad: — 115 BDs (66M) 14,62 ± 0,39 150 No-BDs (79M) 14,53 ± 0,43 | ≥ 3 episodios de BD a lo largo de la vida, siempre y cuando conllevasen a un estado de embriaguez. | Embarazo; problemas durante la gestación; médicos severos (p.ej. diabetes); trastornos neurológicos o del desarrollo severos; psiquiátricos o déficits cognitivos (CI < 70). | Explorar (con análisis de <i>machine learning</i>) las diferencias en el cerebro de adolescentes con y sin un patrón BD. | Tarea de procesamiento de caras con expresiones emocionales. | NE | Los BDs (vs. No-BDs) mostraron una actividad ↑ en la CPFM y a su vez una actividad ↓ en el GFI izquierdo y en el polo temporal y el cuneus derecho, durante el procesamiento de caras con expresión de enfado. |

Tabla 1.4. Estudios de IRMf en *resting-state*

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TIPO DE ANÁLISIS | REGIONES DE INTERÉS (ROI) | RESULTADOS |
|-----------------------|-----------------------------|---|--|---|-----------------------------|---------------------------|--|
| Arienza et al. (2019) | Rango de edad: 18-30 años | ≥ 5 episodios BD durante los últimos 6 meses. | Consumo de tabaco o sustancias ilegales en el último mes; historia de trastornos neurológicos o psiquiátricos; historia de lesión cerebral o migrañas; déficits sensoriales no corregidos; trastornos del aprendizaje; consumo de medicación; test de consumo de sustancias y/o embarazo positivo el día del registro de IRMf. | Evaluar la conectividad funcional de regiones claves para el control ejecutivo, la detección de estímulos salientes y el procesamiento de recompensas en un grupo de jóvenes BDs. | IRMf – 6 min ojos abiertos. | - Caudado - NAcc | Los BDs mostraron una ↑ conectividad del caudado con el CCA y la COF, así como del NAcc con la COF, en comparación con los LDs. |
| | 18 BDs (11 M) 23,3 ± 3,1 | | | | seed-to-voxel | - CCA | Además, se observó una ↓ conectividad de la CFI con el hipocampo correlacionada, de forma negativa, con el AUDIT y otras variables de consumo. |
| | 17 LDs (8 M) 25,6 ± 4,2 | | | | | - CFI | |
| | | | | | | | |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TIPO DE ANÁLISIS | REGIONES DE INTERÉS (ROI) | RESULTADOS |
|----------------------|--|--|--|--|--|---------------------------|---|
| Crane et al. (2018) | Rango de edad: 21-34 años 39 BDs (10 M) 25,9 ± 3,9 | Consumo de 7-30 UBEs a la semana, con al menos un episodio de BD en el último mes. | Turno de trabajo nocturno; ser zurdo; estar embarazada o en período de lactancia; síndrome de sensibilidad al alcohol (<i>flushing response</i>). | Examinar la relación entre la conectividad de la amígdala y la COF, determinados rasgos de personalidad y el consumo de alcohol. | IRMf – 10 min ojos abiertos. <i>seed-to-voxel</i> | - Amígdala | Tanto el consumo de alcohol como los rasgos de personalidad ligados a la búsqueda de sensaciones se relacionaron con ↓ una conectividad entre la amígdala derecha y la COF. |
| Herman et al. (2018) | Rango de edad: 18-37 30 BDs (21 M) 23,4 ± 5 | <i>Binge Score</i> (BS) calculada en base a la velocidad de consumo y al número de borracheras en los últimos 6 meses. | Historia personal de trastornos neurológicos o trastornos psiquiátricos; traumatismo cerebral; Consumo de medicación para tratamiento físico o psiquiátrico; embarazo; déficits sensoriales no corregidos. | Evaluar si la conectividad entre diferentes redes funcionales en estado de reposo se relaciona con el consumo de alcohol. | IRMf – 7 min ojos abiertos. <i>ICA</i> | NA | El nivel de BD (i.e. puntuación BS) estaba asociado de forma negativa con la conectividad entre el giro supramarginal derecho y regiones de la red atencional ventral, reflejando que los sujetos con un mayor nivel de BD mostraban una ↓ conectividad entre regiones de esta red. |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TIPO DE ANÁLISIS | REGIONES DE INTERÉS (ROI) | RESULTADOS |
|----------------------|--|--|---|---|--|--|--|
| Morris et al. (2016) | Rango de edad: 32 BDs (14 M) 22,1 ± 3,3 32 No-BDs (16M) 24,1 ± 3,4 | ≥ 1 episodio BD durante los últimos 3 meses. | Trastornos psiquiátricos o episodio actual de depresión mayor; dependencia o abuso de cualquier sustancia; uso de medicación con efectos psicoactivos; problemas médicos mayores. | Explorar las potenciales diferencias entre BDs y No-BDs en la red neural relacionada con la impulsividad en estado de reposo. | IRMf – 10 min ojos abiertos. seed -to-voxel | - NST - Estriado ventral - Corteza cingulada subgenual | Los BDs (vs. No-BDs) mostraron una ↓ conectividad entre el NST y la corteza subgenual y el estriado ventral. |

| ESTUDIO | MUESTRA | CRITERIO BINGE DRINKING (BD) | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | OBJETIVOS | TIPO DE ANÁLISIS | REGIONES DE INTERÉS (ROI) | RESULTADOS |
|---------------------|---|------------------------------|---|---|-------------------------|---------------------------|--|
| Sousa et al. (2019) | Rango de edad: 18-23 20 BDs (10 M) 20,4 ± 1,6 14 No-BDs (8 M) 20,86 ± 1,7 | ≥ 1 episodio de BD | Historia de traumatismo craneoencefálico; consumo regular u ocasional de otras drogas o sustancias psicoactivas; historia personal o familiar de trastornos neurológicos. | Evaluar la conectividad funcional y estructural de regiones asociadas a procesos de control ejecutivo (red funcional de control ejecutivo). | IRMf – 7min. ICA | NA | Los BDs (vs. No-BDs) mostraron una ↑ conectividad en el GFM del hemisferio izquierdo. Análisis de correlación en el grupo BD revelaron una asociación positiva entre la conectividad de esta región y la frecuencia de episodios de BD en el último mes. |

- a: Episodio de BD, consumo de 5 o más bebidas (hombres), o 4 o más bebidas (mujeres), en un período aproximado de dos horas, siguiendo los criterios propuestos por la NIAAA.
- b: Concentración de alcohol en sangre (BAC, *blood alcohol concentration*); fue evaluada de forma individual para cada participante mediante la fórmula simplificada de Widmark (Posey y Mozayani, 2007. *Forensic Sci Med Pathol*, 3, 33-39).
- c: Los grupos incluidos en este estudio que no aíslan el efecto del BD no han sido incluidos en la tabla (p.ej., grupo de consumo regular de cannabis).

Nota. **AMS:** área motora suplementaria; **BAC:** concentración de alcohol en sangre; **BDs:** *binge drinkers*; **CC:** cuerpo calloso; **CCA:** corteza cingulada anterior; **CCP:** corteza cingulada posterior; **CFI:** corteza frontal inferior; **COF:** corteza orbitofrontal; **CPFdi:** corteza prefrontal dorsolateral; **CPFvi:** corteza prefrontal ventrolateral; **CPFvm:** corteza prefrontal ventromedial; **CRA:** corona radiada anterior; **DTI:** imagen por tensor de difusión; **FA:** anisotropía fraccional; **GFI:** giro frontal inferior; **GFM:** giro frontal medio; **GFS:** giro frontal superior; **GFI:** giro temporal inferior; **GTM:** giro temporal medio; **GTS:** giro temporal superior; **HDS:** *heavy drinkers*; **ICA:** análisis de componentes independientes; **LNG:** longitudinal; **LPI:** lóbulo parietal inferior; **MoDs:** bebedores moderados; **NA:** no aplicable; **Nacc:** núcleo accumbens; **NE:** no evaluado; **NODDI:** *neurite orientation dispersion density images*; **NST:** núcleo subtalámico; **SB:** sustancia blanca; **SBM:** morfometría de superficie (*Surface-based Morphometry*); **SG:** sustancia gris; **SOPT:** tarea de búsqueda auto-ordenada (Self-Ordered Pointing Task); **VBM:** morfometría basada en el vóxel (*Voxel-based Morphometry*).

Anexo II. Cuestionario de aula



Área de Medicina Preventiva
 Área de Metodoloxía das Cc. do Comportamento
 Área de Psicobioloxía
 Área de Psicoloxía Evolutiva e da Educación

Código: _____

CUESTIONARIO SOBRE PADRÓNS DE CONSUMO DE ALCOHOL

INSTRUCCIÓN: Este cuestionario é **anónimo** e **confidencial**, polo que che pedimos que respondas coa maior sinceridade; só desesa forma os resultados serán útiles. Tenta responder a todas as preguntas e le con calma as opcións de resposta, xa que non todas as cuestións se contestan do mesmo xeito. Nas preguntas xerais sobre os teus hábitos, toma como referencia temporal **o último ano**.

MOITAS GRAZAS POLA TÚA COLABORACIÓN

Data de nacemento: ____ / ____ / ____

Muller ☐ Home ☐

| Marca cun X | Nunca | 1 vez ao mes ou menos | 2 ou 3 veces ao mes | 2 ou 3 veces por semana | 4 ou máis veces por semana |
|---|--------|----------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|
| Con que frecuencia tomas algunha bebida alcohólica (cervexa, viño, licores, etc...)? | | | | | |
| | 1 ou 2 | 3 ou 4 | 5 ou 6 | De 7 a 9 | 10 ou máis |
| Cantas consumicións de bebidas alcohólicas adoitas tomar durante un día de consumo normal? | | | | | |
| | Nunca | Menos de 1 vez ao mes | 1 vez ao mes | 1 vez á semana | Diariamente ou case |
| Con que frecuencia tomas 6 ou máis bebidas alcohólicas nunha única ocasión? | | | | | |
| Con que frecuencia no último ano sentiches non ser quen de parar de beber unha vez que empezaches? | | | | | |
| non puidiches facer o que se esperaba de ti debido á bebida? | | | | | |
| necesitaches beber antes de almorzar para recuperararte despois de beber moito o día anterior? | | | | | |
| tiveches remordementos ou sentimentos de culpa por ter bebido? | | | | | |
| non puidiches recordar o que sucedeu a noite anterior porque estiveras bebendo? | | | | | |
| | Non | Si, pero non no último ano | | Si, durante o último ano | |
| Ti ou algunha outra persoa resultastes feridos porque ti beberas? | | | | | |
| Algun familiar, amigo, médico ou profesional sanitario amosou preocupación polo teu consumo de bebidas alcohólicas ou suxeríuche que deixaras de beber? | | | | | |

Cando saes de marcha ou botellón e tomas bebidas alcohólicas, cantas adoitas beber nas 2 horas de mais consumo?
 (marca cun X) 0 1 2 3 4 5 6 > 6

A que idade empezaches a tomar bebidas alcohólicas? (beber unha completa, non sorbos) Aos.....anos

| Fumas? | <input type="checkbox"/> Non (<i>Pasa a P4</i>) <input type="checkbox"/> Si. Indica o nº de cigarros/día: | | | | |
|---|---|------------|---------------------|-----------|------------------|
| | Non é certo | Algo certo | Moderadamente certo | Moi certo | Totalmente certo |
| Tendo a evitar os lugares onde non se permite fumar, aínda que me gusten | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Comparado con cando empecei a fumar, necesito fumar moito máis agora para conseguir o mesmo efecto | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Tras pasar un tempo sen fumar, necesito facelo para non sentirme mal | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Cando realmente necesito un cigarro, parece que estou baixo o control dalgunha forza descoñecida que non podo dominar | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Sempre que estou sen fumar durante algunhas horas, sinto unhas ganas moi fortes de facelo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Despois de estar un tempo sen fumar, necesito facelo para aliviar as sensacións de inquietude e irritabilidade | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

P1 Fumas cannabis? ☐ Nunca ☐ 1 vez ao mes ou menos ☐ 2-4 veces ao mes ☐ 2-3 veces á semana ☐ 4 veces ou máis á semana

| Se fumaches cannabis nos últimos 12 meses indica se ... | Nunca | Raramente | Algunhas veces | Bastante a miúdo | Moi a miúdo |
|---|-------|-----------|----------------|------------------|-------------|
| Fumaches cannabis antes do mediodía? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Fumaches cannabis estando só ou soa? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Tiveches problemas de memoria ao fumar cannabis? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Dixéronche os teus amigos ou a túa familia que trataras de reducir o consumo de cannabis? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Intentaches reducir ou deixar o consumo de cannabis sen conseguilo? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Tiveches problemas debido ao consumo de cannabis? (discusión, pelexa, accidente, malas notas) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Tomas outras drogas? ☐ Non ☐ Si. Indica a/s substancia/s e a frecuencia (*diaria, semanal, mensual, anual*)

| Sinala o teu grao de acordo cas seguintes afirmacións sobre os efectos do alcohol | Totalmente en desacordo | Algo en desacordo | Nin de acordo, nin desacordo | Algo de acordo | Totalmente de acordo |
|---|-------------------------|-------------------|------------------------------|----------------|----------------------|
| Normalmente o alcohol ten efectos moi positivos sobre as persoas (fai que nos sintamos ben ou felices; o futuro parece máis brillante) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol pode influir para ben ou para mal en cómo se leva unha persoa coas demais (fainos ter ganas de pasalo ben xuntos; fainos tratar mal aos demais) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol axuda a que as persoas pensen con máis claridade e mellora a coordinación (entendemos mellor as cousas; podemos facelas mellor) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol mellora as relacións sexuais (gozamos máis; as relacións son máis románticas ou sexuais; é máis fácil ter relacións) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol empeora o razoamento e a coordinación das persoas (tropezamos, actuamos de xeito estúpido, provoca resaca) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol fai que a xente se sinta máis forte e con mais poder (é máis fácil pelexar, falar diante dos demais, facerlles fronte a outros). | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O alcohol axuda á xente a relaxarse, diminúe a tensión e pode apartar a mente dos problemas nos estudos ou no traballo. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

AS SEGUINTE CUESTIÓN REFÍRENSE AOS TEUS HÁBITOS **CANDO VIVÍAS NA TÚA RESIDENCIA FAMILIAR**. PENSA NO TEU ÚLTIMO CURSO ACADÉMICO, ANTES DE CHEGAR Á UNIVERSIDADE.

Desprazábase para ir de festa no inverno? ☐ Non ☐ Si. Indica os lugares (concellos, zonas) a onde ías:

Desprazábase para ir de festa no verán? ☐ Non ☐ Si. Indica os lugares (concellos, zonas) a onde ías:

Se tomabas alcohol, en que lugares e con que frecuencia adoitabas facelo?

| | Indica o nome co que se coñece a zona ou lugar | Diariamente | Semanalmente | Mensualmente | Algunhas veces no ano |
|--|--|-------------|--------------|--------------|-----------------------|
| Bares, pubs, discotecas | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Na rúas, prazas, parques | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Espazos exteriores "habilitados" para o consumo (botellódromo) | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Locais privados onde pagas por entrar e levas ti o alcohol | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Pisos particulares | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Concertos, festivais de música | | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Verbenas, romarías, festas | | 4 | 3 | 2 | 1 |

Con relación aos teus hábitos de alimentación, indica se ...

SI NON

| | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Tes a sensación de estar enfermo/a porque sentes o estómago tan cheo que che resulta incómodo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Estás preocupado/a porque sentes que tes que controlar todo o que comes? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Perdiches recentemente máis de 6 kg nun período de tres meses? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cres que estás gordo/a aínda que os demais che digan que estás demasiado/a delgado/a? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dirías que a comida domina a túa vida? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Canto pesas? _____ kg Canto mides? _____ cm

Durante os últimos 15 días, tomaches algún dos seguintes medicamentos? Indica se foi por prescripción médica (con receita)

| | CON RECEITA | SEN RECEITA |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Antibióticos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Medicamentos para o catarro, gripe, gorrax | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Medicamentos para a dor e/ou a febre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Antidepressivos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Laxantes, medicamentos para adelgazar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tranquilizantes, relaxantes, somníferos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vitaminas, minerais, tónicos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Outros (para alteracións dixestivas, alerxia, diabetes, hipertensión, etc) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

En os últimos 30 días, de cantos euros dispuxeches á SEMANA para os teus gastos persoais ("cartos de peto")?..... €

Traballas? ☐ SI ☐ NON

Cal é o teu municipio de residencia familiar: _____ Código Postal: _____

En que centro estudaches o Bacharelato ou a FP? _____

En que ano aprobaches a selectividade? _____

Cal foi a túa nota media? Bacharelato _____ FP _____

Cal foi a túa nota de acceso á universidade? _____

De cantos créditos de 1º curso estás matriculado? _____

Estás cursando a titulación que elixiches en: ☐ Primeira opción
☐ Segunda opción
☐ Terceira ou superior

Onde vives durante o curso universitario? ☐ Na casa dos meus pais
☐ Na casa duns familiares
☐ Nunha residencia de estudantes
☐ Nun piso de estudantes
☐ Noutro lugar

Estado civil ☐ Solteiro/a ☐ Casado/a ☐ Parella de feito

| Sinala o nivel de estudos dos teus pais | Pai | Nai |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Primarios (escolaridade básica, EXB, ESO) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Medios (bacharelato, FP) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Superiores (FP superior, universitarios) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Sinala a actividade laboral dos teu pais | Pai | Nai |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Non traballa | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Directivo/a de empresa grande ou funcionario/a A na administración, profesional liberal, técnico/a superior (titulacións superiores) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Directivo/a de empresa con menos de 10 asalariados. Profesións que requiren titulación de 1º ciclo universitario. Técnicos e profesionais de apoio. Artistas e deportistas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Persoal administrativo. Traballadores da seguridade. Traballadores por conta propia. Supervisores de traballadores manuais | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Traballador/a manual cualificado (electricista, perruqueiro, mecánico, ...) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Traballador/a manual semicualificado (marifeiro, albanel, condutor de autobús, ...) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Traballador manual non cualificado (persoal de limpeza, peón, vendedor ambulante, ...) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Como dirías que é o nivel socioeconómico da túa familia ☐ Alto ☐ Medio ☐ Baixo

O teu teléfono e e-mail permitirános continuar a investigación e así contribuír a un maior coñecemento sobre o consumo de alcohol e as súas consecuencias. Ademais, se resultas seleccionado para as seguintes fases poderás gañar ata 130€ pola túa colaboración!.

Teléfono de contacto:..... e-mail de contacto:.....

GRAZAS POLA TÚA COLABORACIÓN

Se queres facer calquera consulta sobre o proxecto de investigación podes dirixirte a: fernando.cadaveira@usc.es

Anexo III. Formulario de seguridad



Facultade de Psicoloxía
Grupo de Investigación GI-1806

FORMULARIO DE CONTROL DE SEGURIDADE PARA UN EXAME DE RESONANCIA MAGNÉTICA
do/a participante no proxecto de investigación Consumo intensivo de alcohol: *caracterización de una nueva trayectoria hacia el alcoholismo en estudiantes universitarios (PSI2015-70525-P)*, do que é investigador principal o Dr. Fernando Cadaveira Mahía.

Información de seguridade sobre a resonancia magnética: Debido a que o escáner emprega un potente imán para o rexistro de imaxes, é moi importante saber se tes ou tiveches:

| | SI | NON |
|---|----|-----|
| Marcapasos cardíaco ou desfibrilador implantable | | |
| Válvula cardíaca artificial ou calquera operación cardíaca | | |
| Cirurxía cerebral | | |
| Catéter con compoñentes metálicos | | |
| Clip(s) metálico(s) para aneurisma intracraneal | | |
| Bombas de infusión de medicamentos implantada ou externa (por exemplo, as empregadas para administrar insulina ou analxésicos) | | |
| Algunha vez unha lesión nos ollos ou perto dos ollos con obxectos metálicos ou fragmentos | | |
| <i>Se non estás seguro/a responde Si</i> | | |
| Corpos estranos de metal no ollo ou preto do ollo (<i>as persoas que traballan e/ou traballaron no metal son as que máis probabilidades teñen de ter este problema</i>) | | |
| <i>Se non estás seguro/a responde Si</i> | | |
| Cirurxía, implantes ou próteses oculares/retinais | | |
| Algunha vez unha lesión por obxectos ou fragmentos metálicos na cabeza, corpo ou extremidades? | | |
| Balas, metralha ou outros tipos de fragmentos metálicos no corpo | | |
| Barras vertebrais de metal | | |
| Implantes no oído interno (p.e. implantes cocleares) | | |
| Audífonos | | |
| Dentadura postiza, pontes dentais ou outros aparatos de ortodoncia (a excepción de empastes) | | |
| Dispositivos implantados (por exemplo, un sistema neuroestimulador ou unha derivación espinal ou ventricular programable) | | |
| Ollo, membro, articulación artificial ou próteses corporais de calquera tipo | | |
| Piercings de metal | | |
| Tatuaxes ou delineador de ollos tatuado (algunhas tatuaxes e maquillaxes permanentes poden conter pequenas partículas metálicas) | | |



Facultade de Psicoloxía
Grupo de Investigación GI-1806

| | | |
|---|--|--|
| Operación cirúrxica que implique placas, pins, tornillos, mallas, alambres ou outros dispositivos mecánicos | | |
| Calquera tipo de operación cirúrxica nos últimos 3 meses | | |
| Calquera tipo de accidente grave (por exemplo, accidentes de tráfico, lesións por explosión ou feridas por armas) | | |
| Calquera outro tipo de procedemento cirúrxico | | |
| Se a resposta é Si, por favor, indicaos a continuación: | | |
| Claustrofobia | | |

Cuestións adicionais só para mulleres:

| | SI | NON |
|---|----|-----|
| Dispositivo intrauterino (DIU) (algún dispositivos conteñen partes metálicas) | | |
| Diafragma intrauterino (algún dispositivos conteñen partes metálicas) | | |
| ¿Hai algunha posibilidade de que estés, ou poidas estar, embarazada? | | |

Por favor, antes de entrar na sala onde se atopa o escáner retira todos os obxectos metálicos e electrónicos incluíndo: pearingos, carteira, moedeiro, tarxetas de crédito, tarxetas con bandas magnéticas, dispositivos electrónicos (p.e. teléfono móbil), audífonos, xoias de metal, reloxos, chaves, moedas, pinzas e fibelas para o pelo, toda prenda de vestir con peche de cremalleira de metal, botón, ganchos, aramios, ou fíos metálicos.

Confirmo que lín e entendín o contido do formulario de control de seguridade para un exame de resonancia magnética do proxecto de investigación arriba indicado e que teñen a oportunidade de formular todas as preguntas e dúbidas relativas ao mesmo. Confirmo que recibín respostas e aclaracións satisfactorias ás miñas preguntas e dou o meu consentimento para a realización da exploración de resonancia magnética.

| | |
|-------------------------|------------------------|
| Nome do/a participante: | Nome do investigador/a |
| Sinatura: | Sinatura: |

Santiago de Compostela, a _____ de _____ de 2016

Anexo IV. Documento informativo y consentimiento informado



Facultade de Psicoloxía
Grupo de Investigación GI-1806

DOCUMENTO INFORMATIVO

AVALIACIÓN MEDIANTE IMAXE POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL, IRMf

Proxecto de investigación: "*CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL: CARACTERIZACION DE UNA NUEVA TRAYECTORIA HACIA EL ALCOHOLISMO*"(PSI2015-70525-P). Investigador Principal: Dr.Fernando Cadaveira Mahía, Universidade de Santiago de Compostela

Obxectivo da investigación

O proxecto de investigación ten como obxecto investigar os consecuencias neurocognitivas do patrón de consumo intensivo de alcohol en adultos novos. Para lograr este obxectivo, necesitamos seleccionar a suxeitos que se axusten a uns determinados patróns de consumo de alcohol e que cumpran con determinados criterios de inclusión/exclusión. A fins de valorar estes aspectos realízase unha avaliación neurocognitiva, que inclúe unha proba de Imaxe por Resonancia Magnética funcional (IRMf). Neste documento explícase en qué consiste esta proba.

Que é a IRM?

A IRM é un procedemento non invasivo que utiliza imáns e ondas de radio potentes para elaborar imaxes dos tecidos cerebrais. Esta técnica non usa radiacións ionizantes (raios X) nin é necesario, neste caso, administrar ningunha substancia á persoa que participa.



A imaxe por resonancia magnética funcional (IRMf) emprega métodos similares á IRM para obter imaxes 'funcionais' do cerebro. Esta técnica identifica cambios no fluxo sanguíneo en distintas partes do cerebro que se atopan activas cando as persoas realizan tarefas perceptivas, cognitivas ou motoras.

Chegada ao servizo de IRM

A proba realízase no Complexo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) por persoal técnico especializado. Non require exames preparatorios, medicamentos nin dietas. Antes de entrar na sala do escáner proporciónase un consentimiento informado no que se confirma que a persoa non ten ningún impedimento para realizar a proba. Debido a que o escáner emprega un potente imán para o rexistro de imaxes, confirmarase que non se teña ningún tipo de obxecto metálico implantado no corpo. Así mesmo, antes de entrar na sala onde se atopa o escáner hai que quitar todos os obxectos metálicos, xa que poden distorsionar as imaxes. Polo tanto, é aconsellable vestir roupas que non teñan broches de metal, ou ben se proporcionará unha bata de hospital.

Entre os artigos que poden ser perigosos para a saúde e/ou poden causar problemas durante o exame de IRM están:

- Marcapasos cardíaco ou desfibrilador implantable
- Catéter con compoñentes metálicos que poden ter o risco de producir queimaduras

PND 2016



Facultade de Psicoloxía
Grupo de Investigación GI-1806

- Clip(s) metálico(s) para aneurisma intracraneal
- Bomba de infusión de medicamentos implantada ou externa (por exemplo, as empregadas para administrar insulina ou analxésicos)
- Dispositivo intrauterino (DIU)
- Implante coclear (oído interno)
- Dispositivos implantados (por exemplo, un sistema neuroestimulador)
- Barra vertebral de metal
- Placas, pins, tornillos ou mallas de metal usados para reparar un óso ou unha articulación
- Próteses articulares
- Xoias de metal e *piercings*
- Balas, metralla ou outros tipos de fragmentos metálicos
- Corpos estranos de metal no ollo ou perto do ollo (as persoas que traballan e/ou traballaron no metal son as que máis probabilidades teñen de ter este problema)
- Empastes dentais (en xeral non son afectados polo campo magnético, pero poden distorsionar as imaxes do cerebro; o mesmo acontece cos aparatos de ortodoncia. Por este motivo, o radiólogo deberá coñecer a súa existencia para intentar reducir o efecto negativo deste material).
- Algunhas tatuaxes e maquillaxes permanentes poden afectar tamén á calidade das imaxes, xa que están compostos por pequenas partículas metálicas.

Entre os artigos que debes sacar antes de entrar na sala do equipo de IRM están:

- Carteira, monedero, tarxetas de crédito, tarxetas con bandas magnéticas
- Dispositivos electrónicos (p.e. teléfono móbil)
- Audífonos
- Xoias de metal, reloxo
- Chaves, moedas
- Pinzas e fibelas para o pelo
- Toda prenda de vestir con peche de cremalleira de metal, botóns, ganchos, aramos ou fíos metálicos; fibelas de cinturón.
- No caso de mulleres, de estar embarazada ou sospeitar que pode estarlo, hai que llo informar ao técnico/a ou radiólogo/a antes de comezar o exame.

O escáner de IRM



Unha vez feitas as comprobacións oportunas, éntrese na sala do escáner, e hai que deitarse nunha camilla estreita que se desliza dentro do escáner (un tubo grande aberto por ambos extremos, similar a un túnel). Se hai medo ou risco de sentir claustrofobia, é importante comentalo antes.



Facultade de Psicoloxía
Grupo de Investigación GI-1806

Durante a realización do escáner, a máquina emite un ruído forte (como de martilleo ou golpes): é normal, non é indicativo de ningún tipo de problema e non interfere na comunicación co exterior do escáner. Unha vez dentro do escáner o persoal técnico estará na sa contigua, onde se atopan situados os controis do equipo; manteñen constantemente control visual e poden escoitar e falar coa persoa sometida á proba a través dun intercomunicador. En caso de sentir calquera tipo de malestar durante a exploración ou, por calquera motivo, non desexar continuar, pódese comunicar e a resonancia suspenderíase inmediatamente.

Dentro do escáner

Unha vez dentro do escáner levarase a cabo a obtención de imaxes mentres realizas unha tarefa de atención visual que che será explicada en detalle con anterioridade. É necesario manterse completamente quedo durante a proba a fin de obter imaxes de boa calidade.

O tempo de realización da proba e obtención das imaxes dura aproximadamente unha hora. A sesión completa (incluíndo preparación previa á exploración de RM e un cuestionario final que se realiza xa fóra do escáner) é aproximadamente de 80 minutos.

Resultados

O tratamento das imaxes de RM recollidas é completamente confidencial: As imaxes almacenaranse en ordenadores protexidos cun contrasinal. En ningún caso levarán asociada información identificativa da persoa. Só o persoal investigador autorizado terá acceso aos códigos que asocian os datos coa información persoal. Estas imaxes analizaranse como parte dun grupo de imaxes cerebrais obtidas de participantes voluntarios anónimos/as.

Achádegos inesperados nas imaxes cerebrais

As imaxes obtidas do cerebro son especificamente para propostas de investigación e non son adecuadas para opinións diagnósticas. Sen embargo, no caso improbable que fose detectado incidentalmente calquera achádegado inusual, se así o indica no consentimento, se informaría ao/a participante para que valore consultar co seu médico de atención primaria a conveniencia de realizar unha proba diagnóstica.

Queda explícito que o/a participante pode decidir, en calquera momento, interromper a súa participación no estudo sen que esta decisión conleve ningunha consecuencia. Asimesmo, o equipo investigador pode tomar a decisión de excluílo.

A colaboración neste estudo será gratificada con 30,00 €.



Facultade de Psicoloxía
Grupo de Investigación GI-1806

Código: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

de participantes na AVALIACIÓN IMAXE POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (IRMf) do proxecto de investigación: "CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL: CARACTERIZACIÓN DE UNA NUEVA TRAYECTORIA HACIA EL ALCOHOLISMO" (PSI2015-70525-P).
IP: Dr. Fernando Cadaveira Mahía, Universidade de Santiago de Compostela

EXEMPLAR PARA O/A PARTICIPANTE

- ☐ 1) Confirmo que lín e entendín o documento de información para os participantes no estudo arriba indicado que figura no anverso deste formulario, e que teñen a oportunidade de formular todas as preguntas e dúbidas relativas ao mesmo.
- ☐ 2) Confirmo que recibín respostas e aclaracións satisfactorias ás miñas preguntas.
- ☐ 3) Entendo que son libre de abandonar o estudo:
 - en calquera momento
 - sen necesidade de explicar as razóns do meu abandono
 - e sen ningún tipo de consecuencias para min
- ☐ 4) Entendo que os datos de identificación persoal que constan neste formulario se manterán nun arquivo separado dos datos obxecto de análise recollidos durante esta investigación e que as persoas con acceso aos mesmos comprométense a respectar a súa confidencialidade.
- ☐ 5) Dou o meu permiso para que os datos recollidos sexan almacenados e/ou exportados a bases de datos externas para a súa análise, entendendo que en ningún caso incluírán información sobre a miña identidade.
- ☐ 6) Entendo que este estudo non ten finalidade diagnóstica, polo que non recibirei un informe individualizado dos meus resultados nas probas.
- ☐ 6b) No caso de que incidentalmente se detectase algo inusual nas imaxes, sendo sabedor/a de que esta proba non é adecuada para emitir unha opinión diagnóstica:
 - ☐ Quero ser informado/a
 - ☐ Declino ser informado/a
- ☐ 7) Consinto en participar no estudo arriba indicado.
- ☐ 8) Recibo unha copia deste documento

En Santiago de Compostela, a _____ de _____
O/A participante

de 2016
O/A investigador/a

(nome):

(nome):



Facultade de Psicoloxía
Grupo de Investigación GI-1806

Código: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

de participantes na AVALIACIÓN IMAXE POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (IRMf) do proxecto de investigación: "CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL: CARACTERIZACIÓN DE UNA NUEVA TRAYECTORIA HACIA EL ALCOHOLISMO" (PSI2015-70525-P).
IP: Dr. Fernando Cadaveira Mahía, Universidade de Santiago de Compostela

EXEMPLAR PARA O/A INVESTIGADOR

- ☐ 1) Confirmo que lín e entendín o documento de información para os participantes no estudo arriba indicado que figura no anverso deste formulario, e que tiven a oportunidade de formular todas as preguntas e dúbidas relativas ao mesmo.
- ☐ 2) Confirmo que recibín respostas e aclaracións satisfactorias ás miñas preguntas.
- ☐ 3) Entendo que son libre de abandonar o estudo:
- en calquera momento
 - sen necesidade de explicar as razóns do meu abandono
 - e sen ningún tipo de consecuencias para min
- ☐ 4) Entendo que os datos de identificación persoal que constan neste formulario se manterán nun arquivo separado dos datos obxecto de análise recollidos durante esta investigación e que as persoas con acceso aos mesmos comprométense a respectar a súa confidencialidade.
- ☐ 5) Dou o meu permiso para que os datos recollidos sexan almacenados e/ou exportados a bases de datos externas para a súa análise, entendendo que en ningún caso incluírán información sobre a miña identidade.
- ☐ 6) Entendo que este estudo non ten finalidade diagnóstica, polo que non recibirei un informe individualizado dos meus resultados nas probas.
- ☐ 6b) No caso de que incidentalmente se detectase algo inusual nas imaxes, sendo sabedor/a de que esta proba non é adecuada para emitir unha opinión diagnóstica:
- ☐ Quero ser informado/a ☐ Declino ser informado/a
- ☐ 7) Consinto en participar no estudo arriba indicado.
- ☐ 8) Recibo unha copia deste documento

En Santiago de Compostela, a _____ de

de 2016

O/A participante

O/A investigador/a

(nome):

(nome):



Anexo V. Copia del informe del Comité de Bioética de la USC

VICERREITORÍA DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN
Oficina de Investigación e Tecnoloxía
Servizo de Convocatorias e Recursos Humanos de I+D
Edificio CACTUS – Campus Vida
15782 Santiago de Compostela
Tel. 981 547 040 - Fax 981 547 077
Correo electrónico: grupos@usc.es
<http://maistd.usc.es>

JOSÉ MANUEL CIFUENTES MARTÍNEZ, PRESIDENTE DEL COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA,

INFORMA:

Que el proyecto de investigación: **“Consumo intensivo de alcohol: caracterización de una nueva trayectoria hacia el alcoholismo”**, del que es Investigador principal el profesor D. **Fernando Cadaveira Mahía**, ha sido examinado por el Comité de Bioética de esta Universidad, cumpliendo su protocolo experimental los requisitos exigidos.

Este documento no exige de la obtención de permisos o autorizaciones y el cumplimiento de otras normativas de aplicación.

Lugo, 28 de julio de 2016.



Anexo VI. Ejemplo de imágenes empleadas en la tarea Go/NoGo

Ejemplo de imágenes de bebidas alcohólicas



Ejemplo de imágenes de bebidas no alcohólicas

